UNIVERSITÉ DE PARIS.

ÉCOLE SUPÉRIEURE DE PHARMACIE.

Année 1908-1909 — N° 2.

ÉTUDE CHIMIQUE & PHARMACOLOGIQUE

DES THYMOLS SYNTHÉTIQUES

dérivés des acides crésotiniques.

THÈSE

Pour l'obtention du Diplôme de Docteur de l'Université de Paris (Pharmacie),

Présentée et soutenue, le Février 1909.

PAR

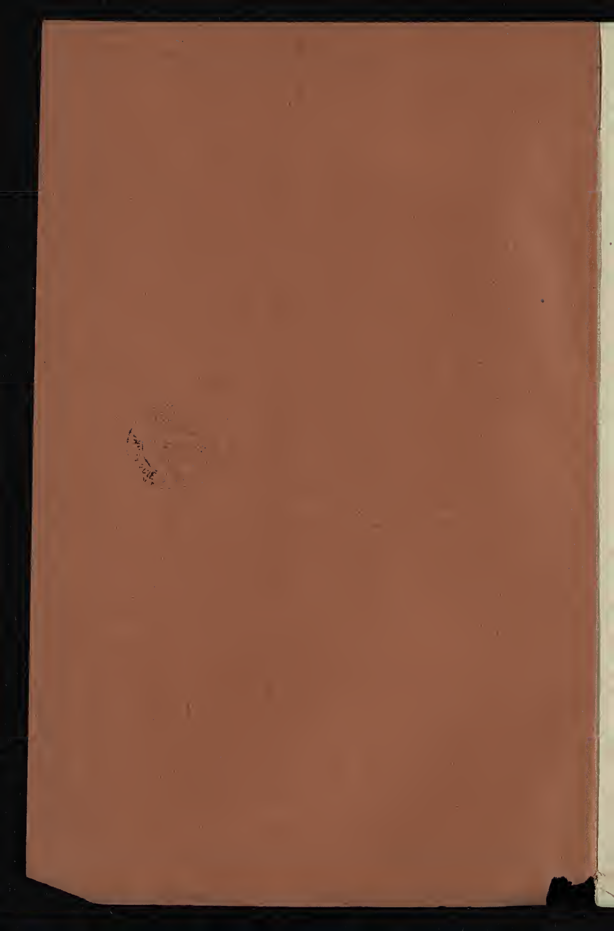
M. GUILLAUMIN (Charles),
Pharmacien de 1re classe,
Ancien Interne Lauréat des Hôpitaux,
Laureat de l'École supérieure de Pharmacie de Paris.

JURY : MM. BÉHAL *Président,*
MOUREU, *Professeur,*
DELÉPINE, *Agrégé.*

PARIS,
G. LESUEUR, IMPRIMEUR,
Rue Saint-Lazare, 73.

—

1909.



UNIVERSITÉ DE PARIS.

ÉCOLE SUPÉRIEURE DE PHARMACIE.

Année 1908-1909. N° 2.

ÉTUDE CHIMIQUE & PHARMACOLOGIQUE

DES THYMOLS SYNTHÉTIQUES

dérivés des acides crésotiniques.

THÈSE

Pour l'obtention du Diplôme de Docteur de l'Université de Paris (Pharmacie),

Présentée et soutenue, le Février 1909.

PAR

M. GUILLAUMIN (Charles),
Pharmacien de 1re classe,
Ancien Interne Lauréat des Hôpitaux,
Lauréat de l'École supérieure de Pharmacie de Paris.

JURY : MM. BÉHAL *Président*,
MOUREU, *Professeur*,
DELÉPINE, *Agrégé*.

PARIS,
G. LESUEUR, IMPRIMEUR,
Rue Saint-Lazare, 73.

1909.

PERSONNEL DE L'ÉCOLE SUPÉRIEURE DE PHARMACIE.

ADMINISTRATION.

MM. GUIGNARD, Directeur, Membre de l'Institut, O. ✻. ✿ I.
BOUCHARDAT, Assesseur, O. ✻. ✿ I.
E. MUSSON, Secrétaire, ✿ I.

PROFESSEURS.

MM. BOUCHARDAT, O. ✻, ✿ I.	Hydrologie et minéralogie.
GUIGNARD, Membre de l'Institut, O. ✻, ✿ I.	Botanique générale.
VILLIERS-MORIAMÉ, ✻, ✿ I.	Chimie analytique.
BOURQUELOT, ✻, ✿ I.	Pharmacie galénique.
GAUTIER, ✻, ✿ I.	Chimie minérale.
RADAIS, ✿ I.	Cryptogamie.
BÉHAL, ✻, ✿ I.	Chimie organique.
PERROT, ✻, ✿ I.	Matière Médicale.
COUTIÈRE, ✿ I.	Zoologie.
BERTHELOT, ✿ I.	Physique.
GRIMBERT, ✿ I.	Chimie biologique.
MOUREU, ✻, ✿ I.	Pharmacie chimique.
LEBEAU, ✿ I.	Toxicologie.

Professeurs honoraires { MM. MARCHAND, ✿ I.
JUNGFLEISCH, O. ✻, ✿ I.

AGRÉGÉS EN EXERCICE.

MM. GUERBET, ✿ I.
DELÉPINE, ✿ I.
TASSILLY, ✿ I.

MM. GUÉRIN, ✿ I.
GUÉGUEN, ✿ I.
LUTZ, ✿ I.

CHEFS DES TRAVAUX PRATIQUES.

MM. DEFACQZ, ✿ I.	Chimie générale.
COUSIN, ✿ I.	Chimie analytique.
GORIS, ✿ A.	Micrographie.
MOURLOT, ✿ A.	Physique.
BARTHELAT, ✿ I.	Microbiologie.

Chef du Laboratoire des examens pratiques : M. VALEUR, ✿ A.
Bibliothécaire : M. DORVEAUX, ✿ I.

A

M. LE PROFESSEUR A. BÉHAL,

MEMBRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE.

Hommage respectueux.

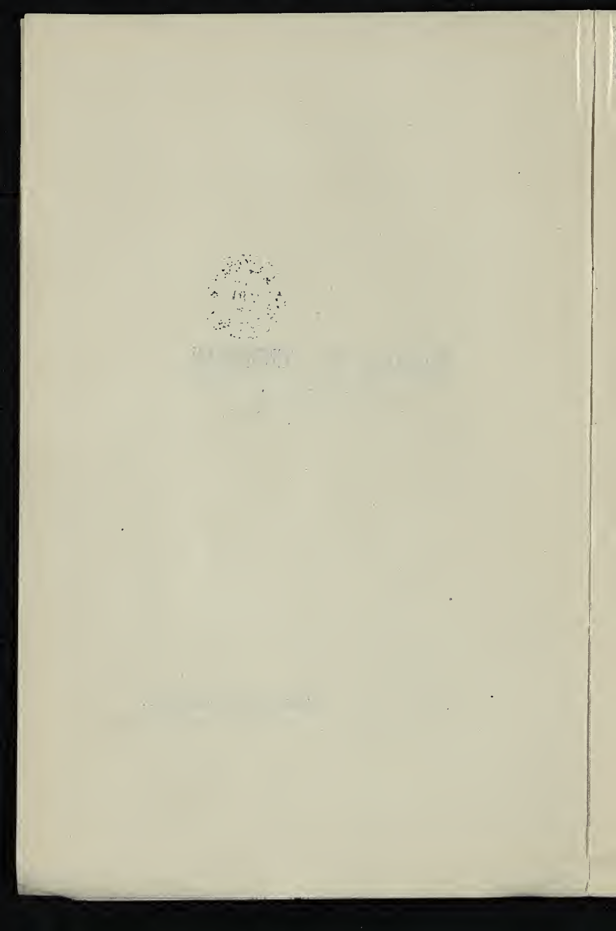
A

MONSIEUR M. TIFFENEAU,

DOCTEUR ÈS-SCIENCES,

PHARMACIEN DE L'HOPITAL BOUCICAUT.

Témoignage de reconnaissance.



ÉTUDE CHIMIQUE & PHARMACOLOGIQUE

DES THYMOLS SYNTHÉTIQUES

dérivés des acides crésotiniques.



INTRODUCTION

MM. Béhal et Tiffeneau (1) ont décrit une méthode générale permettant de transformer régulièrement en chaînes isopropyliques les groupes carboxylés fixés sur des noyaux aromatiques

$$\text{(Aromatique) } R—CO^2H \longrightarrow R-CH\!<\!\begin{matrix} CH^3 \\ CH^3 \end{matrix}$$

Cette méthode comporte les différents stades suivants : éthérification de l'acide et action de l'iodure de méthylmagnésium sur l'éther sel ainsi préparé : déshydratation de l'alcool formé et enfin réduction de la chaîne pseudoallylique :

$$Ar-CO^2R \xrightarrow{IMgCH^3} Ar-COH\!<\!\begin{matrix} CH^3 \\ CH^3 \end{matrix} \xrightarrow{-H^2O} Ar-C\!<\!\begin{matrix} CH^2 \\ CH^3 \end{matrix} \xrightarrow{+H^2} Ar-CH\!<\!\begin{matrix} CH^3 \\ CH^3 \end{matrix}$$

C'est ainsi que l'on peut passer de l'acide benzoïque au cumène et des acides ortho-, méta- et para-toluiques

(1) BÉHAL et TIFFENEAU, *Bull. Soc. Chim. F.* (4) t. III, p. 729.

aux ortho-, méta- et paracymène (1) ; de même les acides ortho-, méta- et paraoxybenzoïques ont pu être transformés en ortho-, méta- et paraisopropylphénols (2) et l'acide métacresotinique en thymol (3) :

$$\underset{(1)}{CH^3}-C^6H^3\begin{matrix}\diagup CO^2H_{(4)} \\ \diagdown OH_{(3)}\end{matrix} \longrightarrow \underset{(1)}{CH^3}-C^6H^3\begin{matrix}\diagup C^3H^7_{(4)} \\ \diagdown OH_{(3)}\end{matrix}$$

L'application de la même méthode aux deux acides crésotiniques dérivés de l'ortho- et du paracrésol m'a conduit à l'obtention de deux nouveaux isomères du thymol (4).

Je me suis efforcé de faire une étude aussi approfondie que possible non seulement des diverses réactions mises en œuvre dans ces préparations synthétiques, mais encore de tous les composés intermédiairement formés au cours de ces réactions.

L'examen comparatif des constantes et de la structure des dérivés phénoliques que j'ai isolés m'a permis de préciser quelques-unes des particularités de structure qui paraissent avoir de l'influence sur les abaissements des points d'ébullition observés dans cette série et parmi lesquels celui de l'aldéhyde salicylique constitue l'exemple le plus remarquable.

Enfin les dérivés pseudoallyliques que j'ai obtenus ont donné lieu aux transpositions moléculaires caractéristiques (5) de ces composés, à savoir la transformation de la chaîne ramifiée pseudoallylique en une chaîne linéaire :

$$\begin{matrix}CH^3 \diagdown \\ CH^3O \diagup\end{matrix} C^6H^3-C\begin{matrix}\nearrow CH^2 \\ \searrow CH^3\end{matrix} \xrightarrow[-HI]{+IOH} \begin{matrix}CH^3\diagdown \\ CH^3-O\diagup\end{matrix} C^6H^3-CH^2-CO-CH^3$$

(1) Tiffeneau, *Ann. Chim. Phys.* (8) t. x, p. 160, 194, 196, 197.
(2) Béhal et Tiffeneau, *Bull. Soc. Chim.* (4) t. iii, p. 316.
(3) Béhal et Tiffeneau, *Bull. Soc. Chim.* (3) t. iii, p. 732.
(4) La préparation de l'isomère ortho a déjà été ebauchée par MM. Béhal et Tiffeneau. (*B. Soc. Chim.* (4) t. iii, p. 729-730) : mais à la demande de ces auteurs, j'en ai repris l'étude pour verifier certaines constantes qui leur avaient paru anormales et qui leur faisaient douter de la pureté de l'acide orthocrésotinique qui leur avait servi de point de départ.
(5) Béhal et Tiffeneau, *C. R. Ac. Sc.*, t. cxxxii, p. 561.

Toute cette étude chimique des deux nouveaux thymols et des divers corps qui y conduisent a fait l'objet de la première partie de ce travail.

La seconde partie a été plus spécialement consacrée à une étude pharmacologique sommaire des deux nouveaux thymols, en comparant leurs propriétés thérapeutiques et leur toxicité à celles du thymol naturel.

Voici le plan que j'ai suivi pour tout ce travail :

PREMIÈRE PARTIE

ÉTUDE CHIMIQUE

CHAPITRE I

Série de l'acide paracrésotinique

§ 1. — *Dérivés à fonction phénol libre :* p. Crésotinate de méthyle. — Alcool phénol (oxyparathymol). — Pseudoallyl *p.* crésol (déhydro thymol) ; son acétate, et son dérivé oxyacétique.

§ 2. — *Dérivés à fonction phénol éthérifiée :* Méthyl-*p* crésotinate de méthyle. — Alcool éther phénolique ; éther méthylique du pseudoallyl*p.*crésol ; éther méthylique du *p.*thymol (isopropyl-*p.*crésol). — *Para* thymol et son dérivé oxyacétique. — Iodhydrine dérivée de l'éther méthylique du pseudoallyl *p.crésol* et sa transposition en *p.*crésylacétone.

CHAPITRE II

Série de l'acide orthocrésotinique

§ 1. — *Dérivés à fonction phénol libre :* mêmes corps que ci-dessus.

§ 2. — *Dérivés à fonction phénol éthérifiée :* mêmes corps.

CHAPITRE III

Série de l'acide métacrésotinique

Dérivés à fonction phénol libre : mêmes corps que ci-dessus.

CHAPITRE IV

Considérations générales sur les points d'ébullition anormaux des phénols possédant une double liaison latérale en ortho.

CHAPITRE V

Considérations sur les transpositions moléculaires des dérivés pseudoallyliques

DEUXIÈME PARTIE. — ÉTUDE PHARMACOLOGIQUE. — CHAPITRE PREMIER. — **Pharmacologie du thymol naturel.** — CHAPITRE II. — **Toxicité comparée des trois thymols.** — CHAPITRE III. — **De leur valeur antiseptique.** — CHAPITRE IV. — **Action sur les vers.**

Avant de continuer l'exposé de ce travail, je prierai M. le professeur Béhal, qui a bien voulu accepter la présidence de cette thèse, d'agréer l'expression de mes sentiments respectueux et reconnaissants.

La tâche que je me proposais de remplir m'a été rendue facile par les conseils éclairés que m'a prodigués M. Tiffeneau. Bien des hésitations, inévitables pour un débutant, me furent épargnées par ses avis ; qu'il permette à son élève de l'assurer ici de sa profonde gratitude et de sa reconnaissance.

PREMIÈRE PARTIE

ÉTUDE CHIMIQUE

CHAPITRE I

DÉRIVÉS DE L'ACIDE PARACRÉSOTINIQUE

§ 1. — *Corps à fonction phénol libre*

Paracrésotinate de méthyle

Méthyl$_1$oxy$_4$benzoate$_3$de méthyle

$$\left.\begin{matrix} \underset{(1)}{CH^3} \\ \underset{(4)}{OH} \end{matrix}\right\rangle C^6H^3 - \underset{(3)}{CO^2} - CH^3$$

Cet éther, déjà décrit par Pinner (1), a été obtenu de la façon suivante :

On mélange dans un ballon muni d'un réfrigérant à reflux 100 gr. d'acide paracrésotinique (2), 170 gr. d'alcool méthylique distillé sur Na, et on ajoute peu à peu 60 gr. d'acide sulfurique pur.

(1) *D. Chem. Ges.*, t. XXIII, p. 2939.

(2) L'acide paracrésotinique qui m'a servi ici de point de départ, m'a été fourni par la Maison Kahlbaum, de Berlin. Son point de fusion instantanée pris au bain de mercure est 149°.

J'ai pu constater que l'éthérification était maximum après 4 heures de chauffage au b. marie ; de plus, il est inutile de mettre en présence une quantité plus considérable d'alcool, qui n'augmente pas le rendement en éther.

Après 4 heures, on ajoute 200 cc. d'eau, et on distille la majeure partie de l'alcool n'ayant pas réagi ; on laisse refroidir, et on sature le mélange par une solution de CO^3Na^2 à 1/5. On épuise à l'éther, celui-ci est décanté séché sur SO^4Na^2 anhydride et distillé.

J'ai pu obtenir par ce procédé, des rendements en éther variant de 77,5 à 89 % d'acide employé. Celui-ci est d'ailleurs récupéré en quantité presque théorique par précipitation de son sel sodique par SO^4H^2.

Le paracrésotinate de méthyle est un liquide mobile, incolore, à odeur de noisette, presque insoluble dans l'eau ; cette solution aqueuse donne avec Fe^2Cl^6, la même coloration bleu-violet que l'acide correspondant.

Il bout à 241-243 (corr.) sous 767 m/m, à 122-124° (corr.) sous 14 m/m. Il a pour densités $d_0 = 1{,}1673$, $d_{15,8} = 1{,}1534$. Placé dans un mélange réfrigérant il donne des cristaux fondant à — 1°.

Réfraction $n_{15,8}^{D} = 1{,}53514$. Réfraction moléculaire trouvée : 44,81, calculée, 43,63.

Diméthylparacrésylylcarbinol

(méthyl$_5$oxy$_2$phényl)$_2$propane-ol$_2$

$$\begin{matrix} CH^3_{(5)} \\ OH_{(2)} \end{matrix} > C^6H^3 - \underset{(1)}{COH} < \begin{matrix} CH^3 \\ CH^3 \end{matrix}$$

Cet alcool phénol a déjà été obtenu par Fries et Fickewirth (1) dans la réduction de la *4.6*. diméthyl-

(1) *Lieb. Ann.* t. CCCLXII, p. 46.

coumarine par la poudre de zinc en liqueur alcaline ; ces auteurs le désignent sous le nom de diméthyl-(*2* oxy *5* méthylphényl) carbinol. J'ai adopté la première des nomenclatures ci-dessus pour rappeler la nature du phénol initial (paracrésol), ainsi qu'on l'a fait également pour les acides crésotiniques.

Préparation. — Je l'ai préparé par action de l'iodure de méthylmagnésium sur le paracrésotinate de méthyle.

On prépare, au sein de l'éther anhydre, une solution de 3 molécules 1/2 de CH^3MgI ; on y fait tomber peu à peu une molécule de paracrésotinate de méthyle dissous dans deux parties d'éther.

Lorsque la réaction, assez violente, est terminée, on porte au b. marie pendant une demi-heure et on laisse refroidir. Le produit est décomposé par la glace, et neutralisé par une quantité suffisante de SO^4H^2 à 1/5. On épuise le mélange au moyen de l'éther qui est décanté et évaporé. Le résidu est chauffé pendant une heure au b. marie avec 4 parties de KOH alcoolique à 1/5e, pour saponifier l'éther n'ayant pas réagi.

On ajoute un volume égal d'eau au liquide alcalin, la majeure partie de l'alcool est distillée, et la solution potassique est traitée par un courant de CO^2 qui déplace les produits phénoliques. Le mélange est alors épuisé à l'éther, qui est séché sur le sulfate de soude anhydre et évaporé ; le résidu est distillé sous 14 $^m/_m$.

Comme il y a eu déshydratation partielle de l'alcool pendant les traitements précédents, il passe d'abord, de 105° à 144°, un mélange d'alcool-phénol et de son produit de déshydratation ; puis de 144° à 150°, l'alcool-phénol presque pur. Cette portion, refroidie, se prend en une masse cristalline. On obtient ainsi de longues aiguilles incolores, qui sont purifiées par précipitation de leur solution benzénique concentrée par l'éther de pétrole léger.

Ces cristaux fondent à 81°, et distillent sans altération à 144°-148° (corr.) sous 14 $^m/_m$.

Il est à remarquer que cet alcool tertiaire distille sous pression réduite, sans se décomposer, lorsqu'il est tout à fait pur. Au contraire, la présence d'une quantité même assez faible d'impuretés, paraît en activer la décomposition. On observe, du reste, dans la distillation du produit brut de la réaction génératrice de l'alcool, qu'il y a perte d'eau d'une façon continue, pendant toute la durée de l'opération.

On sait, d'autre part, que les alcools-phénols, particulièrement ceux qui sont en position ortho, comme l'alcool salicylique, distillent à la pression ordinaire en se décomposant en aldéhyde formique et phénol. Il eût été intéressant de constater semblable décomposition pour cet alcool tertiaire ; or, je n'ai pu déceler la moindre trace d'acétone dans la distillation à la pression ordinaire. On obtient tout simplement un mélange d'eau et de carbure pseudoallylique presque pur, qui passe à 220°-225°.

On peut concevoir facilement que la perte d'H^2O se fasse beaucoup plus facilement dans ce cas, que l'arrachement du groupe CH^3-CO-CH^3.

Analyse : substance 0.2184.

trouvé $CO^2 = 0.5767$ $H^2O = 0.1682$

		calculé pour $C^{10}H^{14}O^2$
soit en centièmes	C = 71.97	72.28
	H = 8.55	8.43

Méthyl$_1$oxy$_4$pseudoallyl$_3$benzène
Pseudoallyl$_3$paracrésol

$$\begin{matrix} CH^3 \, (1) \\ OH \, (4) \end{matrix} > C^6H^3 - C \begin{matrix} \nearrow CH^2 \\ (3) \searrow CH^3 \end{matrix}$$

Ce phénol éthylénique a déjà été décrit par Fries et Fickewirth, qui le préparent par dépolymérisation du dimère obtenu en même temps que l'alcool-phénol pré-

cédent, dans la réduction de la *4. 6.* diméthylcoumarine (1), ou même directement par réduction de cette coumarine (2).

Ces auteurs obtiennent un produit bouillant à 217° à la pression ordinaire qui donne un dérivé benzoylé fondant à 49°, et signalent deux polymères l'un α fondant à 284°, l'autre β, fondant à 254°.

Préparation. — On sait qu'en faisant réagir sur un éther sel un excès de dérivé organo-magnésien, on obtient souvent, à côté de l'alcool tertiaire attendu, son produit de déshydratation. Toutefois, ce procédé ne m'a fourni qu'un carbure imparfaitement déshydraté ; j'aurai d'ailleurs l'occasion de remarquer qu'il en est de même pour le phénol isomère. J'ai préféré me servir de la déshydratation par l'anhydride acétique, employée par Grignard (3) sur des alcools tertiaires analogues.

L'opération se passe en deux phases :

1° Déshydratation de l'alcool et formation de l'acétate du phénol non saturé :

$$\begin{matrix} \overset{(1)}{CH^3} \\ \underset{(4)}{CH^3-CO^2} \end{matrix} \Big> C^6H^3 - \underset{(3)}{C} \Big< \begin{matrix} CH^2 \\ CH^3 \end{matrix}$$

2° Saponification de cet acétate et isolement du phénol.

1° *Acétate du méthyl$_1$pseudoallyl$_3$oxy$_4$benzène*

$$\begin{matrix} \overset{(1)}{CH^3} \\ \underset{(4)}{CH^3-CO^2} \end{matrix} \Big> C^6H^3 - \underset{(3)}{C} \Big< \begin{matrix} CH^2 \\ CH^3 \end{matrix}$$

On mélange 40 gr. d'alcool cristallisé avec 100 gr.

(1) *Lieb. Ann.* t. CCCLXII, p. 47.
(2) *D. Chem. Ges.* t. XLI, p. 372.
(3) GRIGNARD, *Ann. Univers. Lyon.* Nouv. série 1901, t. VI, p. 100.
Précédemment MASSON (*C. R. Ac. Sc.* t. CXXXII, p. 483) avait déshydraté une série d'alcools tertiaires non cycliques par l'action de l'anhydride acétique en présence de chlorure de zinc.

d'anhydride acétique dans un ballon surmonté d'un simple tube de verre, et on chauffe pendant 12 heures à feu nu, en maintenant une très légère ébullition. On laisse refroidir, on ajoute 500 cc. d'eau, et on sature par une quantité suffisante de CO^3Na^2 à 1/5e. On épuise le mélange à l'éther, qui est séché et distillé.

On obtient ainsi, avec un rendement de 50 à 60 % d'alcool employé, un liquide bouillant à 244°-246° (corr.) sous 763 m/m, à 129°,5-131°,5 (corr.) sous 13 m/m, de densité d_0 = 1.0383. Récemment distillé il est très légèrement jaune, et se colore en rouge orangé après quelques heures.

Analyse : substance 0.3053.

trouvé CO^2 = 0,8457 H^2O = 0,1992

		calculé pour $C^{12}H^{14}O^2$
soit en centièmes	C = 75,54	75,78
	H = 7,24	7,36

2° *Saponification de l'acétate et obtention du phénol*

On saponifie l'éther acétique en traitant pendant deux heures au b. marie une partie de l'acétate ci-dessus par 5 fois son poids de KOH alcoolique à 1/5e. On ajoute 1/2 volume d'eau, et on distille l'alcool. Quand la solution alcaline est refroidie, on fait passer un courant de CO^2 qui déplace le phénol. On épuise le mélange à l'éther, qui est séché, et distillé.

Le méthyl$_1$ pseudoallyl$_3$ oxy$_4$benzène est un liquide incolore, bouillant à 220°-222° (corr.) à la pression ordinaire ; Fries et Fickewirth indiquent 217°.

Densités : d_0 = 1,0285, $d_{15,5}$ = 1,0177 ; $n_{15,5}$ = 1,54987. Réfraction moléculaire trouvée 46,35, calculée 45,97.

Il est très peu soluble dans l'eau ; agité avec celle-ci, quelques gouttes de Fe^2Cl^6 donnent au mélange une coloration jaune verdâtre, assez peu intense.

Analyse : substance 0.1489.

trouvé CO^2 = 0,4409 H^2O = 0,1109

		calculé par $C^{10}H^{12}O$
soit en centièmes	C = 80,75	81,08
	H = 8,27	8,10

Je n'ai pu observer la formation des polymères signalés par les auteurs allemands ; on remarque cependant que ce phénol se polymérise rapidement par des distillations successives à la pression ordinaire.

Je n'ai pu obtenir le dérivé benzoylé fusible à 49° décrit plus haut, mais j'ai par contre préparé le dérivé oxyacétique, qui cristallise facilement.

Acide pseudoallylparacrésoxylacétique

$$\begin{array}{l} CH^3_{(1)} \diagdown \\ \qquad\qquad\qquad\qquad C^6H^3 - C_{(3)} \begin{array}{l} \nearrow CH^2 \\ \searrow CH^3 \end{array} \\ CO^2H - CH^2 - O_{(4)} \diagup \end{array}$$

Préparation. — On mélange dans un petit ballon 10 gr. du phénol ci-dessus avec 30 gr. de lessive de soude de densité 1,3. On ajoute peu à peu 6 gr. d'acide monochloracétique grossièrement pulvérisé, et on agite fortement. Le mélange s'échauffe, on porte au b. marie bouillant pendant 1/4 d'heure, et on laisse refroidir. Le tout est versé dans 100 cc. d'eau, et acidifié par SO^4H^2 à 1/5, jusqu'à réaction franchement acide.

On épuise alors par l'éther, qui dissout l'acide formé et le phénol non transformé ; pour les séparer, on décante la solution éthérée, et on l'agite pendant 1/4 d'heure avec du CO^3Na^2 à 1/5. Il ne reste plus qu'à décanter la solution alcaline, d'où l'on précipite l'acide par So^4H^2 dilué. On essore le précipité, et on le fait recristalliser dans l'alcool à 20°. bouillant.

On obtient ainsi de longues aiguilles blanches fondant à 97°, très peu solubles dans l'eau froide, plus solubles à chaud, très solubles dans l'éther et le chloroforme, et peu dans le CS^2 ; il fixe instantanément le brome.

Analyse : substance 0.2391.

trouvé $CO^2 = 0{,}6105$ $H^2O = 0{,}1485$

	trouvé	calculé pour $C^{12}H^{14}O^3$
soit en centièmes	C = 69,63	69,90
	H = 6,90	6,79

§ 2. CORPS A FONCTION PHÉNOL ÉTHÉRIFIÉE

Méthyl$_1$ méthoxy$_4$ benzoate$_3$ de méthyle
(Méthyl p. crésotinate de méthyle)

$$\begin{matrix} \underset{(1)}{CH^3} \diagdown \\ \underset{(4)}{CH^3-O} \diagup \end{matrix} C^6H^3 - \underset{(3)}{CO^2} - CH3$$

L'éthérification du paracrésotinate de méthyle a été obtenue par l'action de l'iodure de méthyle en présence d'une quantité de KOH légèrement supérieure à celle qui est nécessaire à la formation du phénol potassé.

On fait dissoudre 40 gr. de KOH dans 120 gr. d'alcool méthylique, on ajoute 115 gr. de paracrésotinate ; le derivé potassé se précipite ; on refroidit et on ajoute 130 gr. d'iodure de méthyle. Il suffit de chauffer le mélange au b. marie pendant 6 heures dans un ballon muni d'un réfrigérant à pointes ; la méthylation n'est pas plus complète après 12 heures de chauffe. On ajoute 150 cc. d'eau, on distille l'excès de CH^3I et d'alcool. On laisse refroidir et on ajoute à 2 litres de NaOH à 10 % en agitant fortement le mélange pendant 20 à 30 minutes. Il est nécessaire de prolonger l'agitation pour obtenir la séparation complète, et d'opérer en présence de cette quantité de liquide, car le crésotinate sodé est peu soluble.

On laisse reposer, on décante l'éther diméthylique insoluble et on épuise les eaux à l'éther, qui est évaporé et distillé. J'ai obtenu, par cette méthode, des rendements variant de 75 à 85 % de crésotinate de méthyle.

En remplaçant l'iodure par le sulfate de méthyle, on obtient également l'éther diméthylique, mais avec de moins bon rendements (45 à 50 %) ; de plus il se forme des dérivés sulfonés d'odeur très désagréable et le produit a une température d'ébullition beaucoup moins constante.

Le méthyl*p* crésotinate de méthyle est un liquide incolore, d'odeur presque nulle, bouillant à 263°-265°

(corr.) à la pression ordinaire, à 143°-146° (corr.) sous 14 m/m, et a pour densités $d_0=1{,}1430$, $d_{17,2}=1{,}1287$; $n^D_{17,2}=1.53106$. Réfraction moléculaire trouvée 49,34, calculée 48,39.

Analyse : substance 0.2146.

trouvé	$CO^2 = 0.5210$	$H^2O = 0.1321$
		calculé pour $C^{10}H^{12}O^3$
soit en centièmes	C = 66.21	66.66
	H = 6.83	6.66

Acide méthyl₁ méthoxy₄ benzoïque₃

$$\begin{matrix} {}_{(1)}CH^3 \\ CH^3\text{—}O \\ {}_{(4)} \end{matrix} > C^6H^3 \text{—} \underset{(3)}{C}O^2H$$

Cet acide, déjà décrit par Limpach (1), est obtenu par chauffage au b. marie de 10 gr. d'éther diméthylique avec 40 gr. de KOH alcoolique pendant 2 heures. On ajoute 50 cc. d'eau, on chasse l'alcool, et on lave à l'éther la solution alcaline. Celle-ci est acidifiée par SO^4H^2 dilué. Le mélange est épuisé à l'éther qui, évaporé, donne une masse cristalline. Celle-ci est reprise par l'alcool à 25° bouillant qui donne par refroidissement de longues aiguilles incolores fondant à 69°, qui, à froid, sont presque complètement insolubles dans l'eau et plus solubles dans l'eau bouillante.

(Méthyl₅ méthoxy₂ phényl)₂ propane-ol₂

$$\begin{matrix} {}_{(5)}CH^3 \\ CH^3\text{—}O_{(2)} \end{matrix} > C^6H^3 \text{—} \underset{(1)}{C}OH < \begin{matrix} CH^3 \\ CH^3 \end{matrix}$$

On suit un mode opératoire semblable à celui qui est employé pour l'alcool-phénol non éthérifié.

On fait une solution dans l'éther anhydre de 2 mol.

(1) D. Chem. ges., t. XXII, p. 351.

1/2 de CH^3MgI, et on y fait tomber peu à peu une molécule d'éther diméthylique, dilué dans 2 volumes d'éther anhydre. La réaction est terminée par un chauffage d'une heure au b. marie. On laisse refroidir, on décompose sur la glace, et on ajoute la quantité théorique de SO^4H^2 dilué nécessaire à la dissolution de la $Mg(OH)^2$.

Le mélange est épuisé à l'éther, qui est évaporé, et on chauffe le résidu pendant une heure au b. marie avec 2 parties de KOH alcoolique à 1/5e, pour saponifier l'éther-sel n'ayant pas réagi. On ajoute un volume égal d'eau, on distille l'alcool, et le produit est épuisé à l'éther qui est séché, évaporé et distillé sous 14 $^{m}/_{m}$.

On obtient à 120°-134° une portion relativement fluide, qui forme le 1/5e du rendement total ; c'est un mélange d'alcool et de son produit de déshydratation. On recueille à 134°-136° (corr.) 70 % d'alcool pur. C'est un liquide assez épais, incolore, d'odeur douce, qui a pour densités $d_0 = 1,0440$, $d_{15} = 1.0321$; $n^D_{15} = 1,52094$. Réfraction moléculaire trouvée 53,09, calculée 52,65.

Analyse : substance 0.2068.

trouvé $CO^2 = 0,5532$ $H^2O = 0,1688$

			calculé pour $C^{11}H^{16}O^2$
soit en centièmes	C =	72 95	73,33
	H =	9.07	8,88

Il distille à la pression ordinaire vers 242°-248° en se decomposant partiellement en eau et carbure pseudo-allylique.

On peut remarquer que l'éthérification de la fonction phénol a rendu l'oxhydrile particulièrement stable, car la déshydratation de l'alcool par la chaleur seule, n'est que très incomplète. Il y avait donc lieu de se demander s'il n'y avait pas intérêt pour l'obtention des produits ci-après, à n'opérer la méthylation qu'après déshydratation de l'alcool tertiaire. J'ai remarqué que dans l'action de CH^3MgI sur le méthylcrésotinate de méthyle (fonction phénol éthérifiée) les rendements en carbure et alcool atteignent de 80 à 90 %, alors que l'action de

l'organomagnésien sur le crésotinate de méthyle (fonction phénol libre) polymérise une partie notable du produit ; le rendement en alcool et carburé ne dépasse pas 50 %, même si l'on n'a employé exactement que la quantité théorique de I $MgCH^3$, soit 3 molécules.

Aussi, tant à cause de la purification plus facile des produits de cette réaction qu'à cause des rendements par rapport à l'acide crésotinique employé, m'a-t-il paru préférable de méthyler tout d'abord la fonction phénol, et de partir, comme il est fait dans ce paragraphe, du méthylcrésotinate de méthyle.

Ether méthylique du pseudoallylparacrésol

Méthyl$_1$méthoxy$_4$pseudoallyl$_3$benzène

$$\begin{matrix}(1)\ CH^3 \diagdown \\ CH^3-O \diagup (4)\end{matrix} C^6H^3 - C \begin{matrix} \nearrow CH^2 \\ (3) \searrow CH^3 \end{matrix}$$

On obtient ce carbure par la déshydratation de l'alcool tertiaire correspondant décrit ci-dessus. L'action à chaud d'un excès d'organo-magnésien est impuissante à opérer cette déshydratation ; si on chauffe pendant 3 heures la solution éthérée au b. marie, et qu'on chasse la majeure partie de l'éther, on obtient après décomposition par l'eau acidulée à la manière ordinaire, un produit constitué uniquement par l'alcool tertiaire. Si au lieu de décomposer par l'eau on prolonge l'action de la chaleur jusqu'à dessiccation complète de la masse, on ne réussit qu'à polymériser les 3/4 du produit, le reste distillant au point d'ébullition de l'alcool. J'ai donc employé comme agent déshydratant l'anhydride acétique, de même que je l'avais fait précédemment pour le méthyl$_1$oxy$_4$pseudoallyl$_3$benzène.

On mélange 100 gr. d'alcool avec 200 gr. d'anhydride acétique, on chauffe à feu nu, pendant 12 heures, dans un ballon surmonté d'un simple tube de verre, en maintenant une légère ébullition. On ajoute 500 cc. d'eau,

on neutralise par une quantité suffisante de NaOH diluée, et on épuise le mélange refroidi à l'éther ; celui-ci est décanté, évaporé et distillé.

On fait une première rectification sous 13 m/m ; on obtient à 100°-115° une première fraction représentant 80 % de l'alcool employé ; puis la température s'élève rapidement et on recueille de 115° à 223° des fractions de plus en plus visqueuses, bouillant sans point fixe et constituées probablement par des polymères qui, cependant, chauffés à la pression ordinaire, ne régénèrent pas le carbure primitif. En opérant sur un alcool soigneusement purifié, j'ai pu réduire la formation de ce polymère à une proportion inférieure à 5 % du poids total de carbure obtenu.

La fraction 100°-115° est rectifiée alors à la pression ordinaire. On obtient 68 gr. d'un liquide très mobile, d'odeur piquante, bouillant à 218°-220° (corr.) à la pression ordinaire, à 105°-107° (corr.) sous 13 m/m. Il a pour densités $d_0 = 0,9806$, $d_{15,8} = 0,9676$; $n^D_{15,8} = 1,53148$. Réfraction moléculaire trouvée 51,83, calculée 50,73.

Analyse : substance 0.1972.

trouvé $CO^2 = 0,5866$ $H^2O = 0,1757$

		calculé pour $C^{11}H^{14}O$
soit en centièmes	C = 81,08	81,48
	H = 8,77	8,64

Il fixe instantanément le brome, et décolore à froid la solution de permanganate. Hydrogéné par le Na et l'alcool absolu, il fournit un éther phénolique isopropylé qui n'est autre que l'éther méthylique du parathymol, et qui, par déméthylation, conduit au parathymol ; ces corps sont décrits ci-dessous.

L'action de I et HgO sur le méthyl$_1$ méthoxy$_4$ pseudoallyl$_3$benzène fournit une iodhydrine, produite par l'addition de IOH sur la chaîne pseudoallylique (ramifiée) ; l'azotate d'argent transpose cette iodhydrine, d'après une réaction bien connue, en une acétone linéaire.

Méthyl$_1$isopropyl$_3$méthoxy$_4$benzène

Ether méthylique du parathymol

$$\begin{matrix} (1)\,CH^3 \\ CH^3-O \\ (4) \end{matrix} > C^6H^3 - \underset{(3)}{CH} < \begin{matrix} CH^3 \\ CH^3 \end{matrix}$$

Dans un ballon surmonté d'un bon réfrigérant on dissout 40 gr. de méthyl$_1$ pseudoallyl$_3$méthoxy$_4$benzène dans 160 gr. d'alcool absolu. On y fait tomber, en plusieurs fois, 18 gr. de Na divisé en gros fragments. Quand tout le métal a disparu, on ajoute 1.500 cc. d'eau, et on épuise à l'éther, sans distiller l'alcool, qui entraînerait une portion trop considérable de produit (1/5e environ). La solution éthérée est lavée plusieurs fois à l'eau, pour la débarrasser de l'alcool entraîné.

Pour détruire la petite quantité de carbure pseudoallylique qui aurait pu subsister, on la verse peu à peu dans 1.000 cc. d'une solution de MnO^4K à 1 %, contenant des fragments de glace, et on agite le tout pendant 20 à 30 minutes. On décolore l'excès de permanganate par quelques gouttes de bisulfite, et on décante une dernière fois la solution éthérée, qui est évaporée et distillée.

On obtient ainsi 34 gr. de carbure isopropylique pur, bouillant à 213°-214° (corr.), à la pression ordinaire. C'est un liquide incolore, mobile, d'odeur caractéristique. Il a pour densités : $d_0 = 0{,}9554$, $d_{14.8} = 0{,}9435$; $n_{14.8} = 1{,}50873$. Réfraction moléculaire trouvée 51,87, calculée 51,13.

Analyse : substance 0,1996.

trouvé $CO^2 = 0{,}5859$ $H^2O = 0{,}1755$

		calculé pour $C^{11}H^{16}O$
soit en centièmes	C = 80,01	80,48
	H = 9,76	9,75

Méthyl$_1$isopropyl$_3$oxy$_4$benzène
Parathymol

$$\begin{matrix} CH^3 \\ (1) \\ OH \\ (4) \end{matrix} > C^6H^3 - \underset{(3)}{CH} < \begin{matrix} CH^3 \\ CH^3 \end{matrix}$$

Ce phénol a été obtenu par déméthylation de son éther méthylique. De préférence au procédé de déméthylation par l'acide iodhydrique, j'ai eu recours à la méthode proposée par Stœrmer (1).

On sait que l'action de l'acide iodhydrique est suffisamment complète pour permettre un dosage des corps possédant une fonction éther de phénol ; mais dans une telle réaction on se propose surtout de transformer le radical alcoylé de cette fonction en iodure alcoolique destiné à être pesé, sans se préoccuper du sort du phénol mis en liberté ; or le plus souvent celui-ci est en grande partie polymérisé, de sorte que les rendements en phénol sont assez mauvais.

L'action de l'acide bromhydrique, en présence d'acide acétique, est beaucoup moins violente, et j'ai pu obtenir par ce moyen le parathymol pur, avec des rendements variant de 60 à 80 %.

Préparation. — On dissout 40 gr. de son éther méthylique dans 400 cc. d'acide acétique cristallisable, et on ajoute 80 cc. d'acide bromhydrique de densité 1,48. On chauffe à feu nu, dans un ballon surmonté d'un réfrigérant en maintenant une ébullition soutenue. La déméthylation est complète au bout de 12 heures. On verse alors dans 1.000 cc. d'eau, et on neutralise avec de la soude diluée.

La solution alcaline est épuisée à l'éther, puis traitée par un courant de CO^2 qui met le phénol en liberté. Le mélange est épuisé à l'éther, qui est évaporé et distillé. Le produit bout à 227°-229° (corr.) à la pression ordi-

(1) *D. Ch. Ges*, t. XLI, p. 341.

naire. On le porte dans un mélange réfrigérant où il cristallise. On l'essore et on fait recristalliser dans l'acide acétique. On obtient ainsi de longues aiguilles incolores, se teintant légèrement de brun après plusieurs semaines. Il fond à 36°, bout à 228°-229° (corr.) sous 763 m/m. Il a pour densités : $d_0 = 0,9954$, $d_{17,8} = 0,9817$, $n^{D}_{17,8} = 1.52438$. Réfraction moléculaire trouvée 46,77, calculée 46,35.

Analyse : substance 0.2144

trouvé $CO^2 = 0,6259$	$H^2O = 0,1809$	
		calculé pour $C^{10}H^{14}O$
soit en centièmes	C = 79,61	80,
	H = 9,37	9,33

L'odeur du parathymol (1) diffère assez nettement de celle du thymol naturel ; moins violente, elle se rapproche plutôt de celle du paracrésol. Il est plus soluble dans l'eau ; 1.000 cc. à 17° en dissolvent 1 gr. 66.

Le dosage peut en être effectué par une méthode décrite par Messinger et Vortmann (2) et s'appliquant au dosage du phénol, du thymol, du β naphtol et de l'acide salicylique. J'ai employé un mode opératoire absolument semblable à celui qui est décrit par les auteurs allemands pour le thymol, qui est le suivant : on prend un volume déterminé de la solution à titrer qu'on additionne de NaOH dans une proportion de 4 molécules de NaOH pour une molécule de thymol, celle-ci étant calculée approximativement. On y verse une solution d'iode N/10 jusqu'à ce que la liqueur soit colorée en jaune par un excès de réactif. Le thymol iodé se précipite sous forme d'une poudre jaunâtre ; on acidifie par SO^4H^2 dilué, on filtre pour séparer le précipité, et on titre l'excès d'iode restant par une solution N/10 de

---

(1) J'ai désigné au cours de ce travail les nouveaux méthylisopropyphenols par les noms conventionnels de para et orthothymol, pour rappeler l'acide crésotinique dont ils dérivent, le thymol naturel devient alors le métathymol.

(2) MESSINGER et VORTMANN. *D. Chem. Ges.*, t. XXIII, p. 2754.

$S^2O^3Na^2$. On constate que 4 atomes d'iode sont employés par molécule de thymol. Le poids de thymol contenu dans la solution est donné par le poids en iode multiplié par le facteur 0,2956772. Des dosages effectués sur une solution préparée en dissolvant 0,7816 de parathymol dans 1.000 cc. d'eau, en présence de 1 gr. de NaOH, ont donné pour résultats, en opérant sur 20 cc., 40 cc., et 50 cc., de solution, respectivement 0,7724, 0,7873, et 0,7890.

Projeté à la surface de l'eau, il donne le même phénomène de giration que le camphre. La solution aqueuse ne colore pas le perchlorure de fer.

Si on chauffe quelques fragments dissous dans 1 cc. d'acide acétique, avec 1 cm. d'eau et 2 cm. d'acide sulfurique, on obtient une coloration jaune. Dans les mêmes conditions, l'orthothymol et le thymol naturel donnent une coloration rouge groseille très intense.

Acide isopropylparacrésoxylacétique

$$\begin{matrix} CH^3_{(1)} \\ CO^2H-CH^2-O_{(4)} \end{matrix} \Big> C^6H^3 - \underset{(3)}{CH} \Big< \begin{matrix} CH^3 \\ CH^3 \end{matrix}$$

On mélange dans un petit ballon 6 gr. de parathymol avec 16 gr. de lessive de NaOH, et peu à peu 4 gr. d'acide monochloracétique grossièrement pulvérisé. La réaction, très vive, est complétée par chauffage au b. marie de 15 minutes.

Le mélange est dilué dans 100 cc. d'eau, acidulé par SO^4H^2, et épuisé à l'éther. Celui-ci, agité avec une solution de CO^3Na^2, donne le sel de soude de l'acide qui est décanté,et décomposé par SO^4H^2. Le précipité formé est essoré, lavé, et recristallisé dans l'alcool à 25° bouillant. Il forme par refroidissement des cristaux feutrés, incolores, fondant à 131°,5 (1), peu solubles dans l'eau

(1) J'ai vérifié le point de fusion de fusion de l'acide thymoxylacétique du thymol naturel, donné par SAARBACH. (*J. f. Piakt Chem.* (2) t. XXI, p. 159) qui est de 148°.

froide, plus facilement à chaud, très solubles dans l'alcool et l'éther.

Analyse : substance 0.2317.

trouvé $CO^2 = 0,5855$	$H^2O = 0,1629$	
		calculé pour $C^{12}H^{16}O^3$
soit en centièmes	$C = 68.88$	69.23
	$H = 7.81$	7.69

Monoiodhydrine dérivée du méthyl$_1$pseudoallyl$_3$ méthoxy$_4$benzène

$$\begin{matrix}(1)\,CH^3 \\ CH^3{-}O\,(4)\end{matrix}\!\!>C^6H^3 - \underset{(3)\;\diagdown CH^3}{COH} - CH^2I$$

Préparation. — On dissout 16 gr. de carbure pseudoallylique dans 100 cc. d'éther lavé à l'eau, on ajoute 11 gr. d'oxyde jaune de Hg, puis, peu à peu, 25 gr. d'iode, en refroidissant le récipient pour éviter toute élévation notable de température, car cette iodhydrine est très instable. La liqueur se décolore au début après chaque addition d'iode ; cependant vers la fin de l'opération, la solution reste fortement colorée. On la filtre pour séparer HgI^2 formé, et on évapore presque complètement l'éther dans le vide. Le résidu est décoloré par agitation avec une solution de KI à 5 % et quelques gouttes de bisulfite de soude, puis lavé avec une solution de KI à 20 %, pour enlever les dernières traces d'HgI^2.

La solution éthérée est enfin lavée à l'eau à plusieurs reprises. L'iodhydrine ainsi purifiée n'a pas été isolée, mais a été immédiatement traitée par NO^3Ag, pour l'obtention de l'acétone linéaire ci-dessous (1).

(1) L'oxyde d'argent humide m'a fourni une réaction analogue, mais ayant été effectuée sur une quantité plus considérable de carbure, elle sera décrite en détail pour le méthyl$_1$méthoxy$_2$pseudoallyl$_3$benzène.

Action de l'azotate d'argent

Sous l'influence de NO^3Ag, l'élimination de HI se fait avec migration du radical aromatique, comme ceci a déjà été observé pour de nombreux carbures pseudo-allyliques, et l'on obtient l'acétone

$$\begin{matrix} (1)\ CH^3 \\ CH^3-O \\ (4) \end{matrix} > C^6H^3 - \underset{(3)}{CH^2} - CO - CH^3$$

qui est l'éther méthylique de la para-crésylacétone.

Préparation. — On dilue la solution éthérée de l'iodhydrine obtenue ci-dessus, de façon à contenir une partie de produit pur pour 4 parties d'éther. On ajoute peu à peu, en agitant et en refroidissant fortement, surtout au début, une solution concentrée contenant 2 molécules de NO^3Ag pour 1 molécule d'iodhydrine. La réaction est très vive ; il se forme bientôt un précipité blanc d'iodoazotate d'argent. On laisse en contact 24 heures, en agitant fréquemment. On sépare le précipité par essorage, et on l'épuise à l'éther ; la solution éthérée est lavée à l'eau à plusieurs reprises, puis évaporée presque complètement. On ajoute alors 40 cc. de bisulfite de soude ; au bout de quelques minutes d'agitation, la combinaison bisulfitique cristallise ; sa formation est complète après 12 heures. Celle-ci est essorée, séchée et lavée à l'éther, puis décomposée par un excès de CO^3Na^2 dilué au b. marie bouillant. Cette solution est épuisée à l'éther, qui est évaporé et distillé.

Ainsi purifié, on obtient un liquide ne colorant pas le Schiff, bouillant à 266-267 (corr.) sous 758 $^m/_m$, incolore. Il a pour densités $d_0 = 1{,}0583$; $d_{14\,8} = 1{,}0460$; $n_{14\,8} = 1{,}52324$. Réfraction moléculaire trouvée 51,78, calculée 51,31.

Cette acétone ne se combine au bisulfite que lorsqu'elle

est pure, ou en solution éthérée très concentrée ; la combinaison est facilement dissociée par l'eau.

Analyse : substance 0.1926.

trouvé	$CO^2 = 0,5210$	$H^2O = 0,1368$
		calculé pour $C^{11}H^{14}O^2$
soit en centièmes	$C = 73,72$	74,15
	$H = 7,88$	7,86

La semicarbazone, préparée avec le chlorhydrate de semicarbazide et l'acétate de soude, recristallisée dans le benzène, fond à 150°.

CHAPITRE II

Dérivés de l'acide orthocrésotinique

J'ai employé, pour la préparation de ces corps, de même que pour ceux qui dérivent de l'acide métacrésotinique, des procédés semblables à ceux qui ont été décrits précédemment pour les dérivés du paracrésotinate de méthyle et de son éther méthylique. Je me bornerai donc pour chacun des corps qui vont suivre, à donner les caractères, les constantes, et les rendements obtenus dans la préparation. Il sera facile, pour les détails de celle-ci, de se reporter à l'isomère correspondant.

§ I. — CORPS A FONCTION PHÉNOL LIBRE

Orthocrésotinate de méthyle

Méthyl$_1$oxy$_2$benzoate$_3$de méthyle

$$\left.\begin{matrix} {}^{(1)}CH^3 \\ OH_{(2)} \end{matrix}\right> C^6H^3 - \underset{(3)}{C}O^2 - CH^3$$

Cet éther a été obtenu d'un acide orthocrésotinique fourni par la maison Kahlbaum, et fondant à 163°.

100 gr. de cet acide, chauffés avec 170 gr. d'alcool méthylique et 60 gr. d'acide sulfurique ont donné de 50 à 65 gr. d'un liquide bouillant à 237°-239° (corr.) à la pression ordinaire, à 119°-121°5 (corr.) sous 14 m/m.

Placé dans un mélange réfrigérant il donne des cristaux fondant à — 0°,5. Il a pour densités : $d_0 = 1{,}1683$ $d_{16,8} = 1{,}1529$; $n_{16,8} = 1{,}53538$. Réfraction moléculaire trouvée 44,85, calculée 43,63.

Diméthylorthocrésylylcarbinol

(méthyl$_3$oxy$_2$phényl)$_2$propane - ol$_2$

$$\begin{matrix} {}^{(3)}CH^3 \\ OH_{(2)} \end{matrix} > C^6H^3 - \underset{(1)}{COH} < \begin{matrix} CH^3 \\ CH^3 \end{matrix}$$

L'action de $IMgCH^3$ (3 mol. 1/2) sur 1 molécule d'orthocrésotinate fournit un mélange de l'alcool cherché et de son produit de déshydratation. On le traite par la KOH alcoolique pour séparer l'éther n'ayant pas réagi puis on le distille sous 15 m/m. La portion 138°-148° est mise à cristalliser. Après recristallisation dans le benzène et lavage à l'éther de pétrole léger, on obtient des cristaux blancs, fondant à 75°5, distillant sans décomposition à 140-144 (corr.) sous 14 m/m. Chauffé à la pression ordinaire, il distille à 208°-213° avec perte d'eau, et formation de carbure non saturé; mais en aucune façon on n'a pu observer la formation d'acétone ordinaire qui aurait pu provenir d'une dissociation de l'alcool-phénol orthosubstitué en phénol et acétone.

Analyse : substance 0.2305.

trouvé	$CO^2 = 0.6094$	$H^2O = 0.1782$
		calculé pour $C^{10}H^{14}O^2$
soit en centièmes	C = 72.10	72.28
	H = 8.59	8.43

Acétate du méthyl$_1$oxy$_2$pseudoallyl$_3$benzène

$$\begin{matrix} {}^{(1)}CH^3 \\ CH^3-CO^2 \\ {}_{(2)} \end{matrix} > C^6H^3 - \underset{(3)}{C} \lesssim \begin{matrix} CH^2 \\ CH^3 \end{matrix}$$

On l'obtient, par le chauffage pendant 12 heures à feu nu, de l'alcool cristallisé ci-dessus, ou du mélange distillant au-dessous de 138° dans la réaction génératrice de l'alcool, avec 3 parties d'anhydride acétique.

C'est un liquide assez fluide, qui se colore en vert après quelques heures ; il distille à 236°-238° (corr.) à la pression ordinaire, à 115-116° (corr.) sous 13 m/m, sa densité à 0° est égale à 1,0337. En solution dans le sulfure de carbone, il fixe le brome instantanément; il décolore à froid une solution de permanganate.

Méthyl$_1$oxy$_2$pseudoallyl$_3$benzène

$$\begin{matrix} CH^3 \\ {}_{(1)} \\ OH \\ {}_{(2)} \end{matrix} > C^6H^3 - \underset{(3)}{C} \lesssim \begin{matrix} CH^2 \\ CH^3 \end{matrix}$$

L'éther acétique de ce phénol est saponifié par un chauffage de 2 heures au bain-marie, avec 5 parties de KOH alcoolique à 1/5. Le phénol, mis en liberté, est déplacé de sa solution potassique par un courant de CO^2.

C'est un liquide incolore, d'odeur caractéristique toute différente de celle du thym. Il bout à 213°-214° (corr.) à la pression ordinaire, il a pour densités d_0 = 1,0143 $d_{16,6}$ = 0,9980 ; $n_{15,6}$ = 1,54193. Réfraction moléculaire trouvée 46,84, calculée 45,97.

Il est facilement soluble dans l'alcool, l'éther, les lessives alcalines, décolore à froid le permanganate aqueux et fixe instantanément le brome, en solution sulfocarbonique. Si l'on agite quelques gouttes avec une solution aqueuse diluée de perchlorure de fer, le mélange prend une coloration rouge orangé peu intense.

Il se polymérise rapidement par distillation à la pression ordinaire; à la deuxième opération, 1/5e du produit distillant primitivement à 213-214 ne passe plus que de 215° à 250°, et est devenu très visqueux.

Analyse : substance 0.1827.

trouvé $CO^2 = 0.5404$	$H^2O = 0.1341$	calculé pour $C^{10}H^{12}O$
soit en centièmes	$C = 80.62$	81.08
	$H = 8.15$	8.10

Je n'ai pu obtenir de dérivé cristallisé par l'action de l'acide chloracétique sur le dérivé sodé.

§ II. — CORPS A FONCTION PHÉNOL ÉTHÉRIFIÉE

Méthyl$_1$méthoxy$_2$benzoate de méthyle (méthylorthocrésotinate de méthyle)

$$\begin{matrix} {}_{(1)}CH^3 \\ CH^3-O_{(2)} \end{matrix} \rangle C^6H^3 - \underset{(3)}{CO^2} - CH^3$$

Par action de l'iodure de méthyle sur le dérivé potassé de l'orthocrésotinate de méthyle, on obtient de 55 à 60 % de son éther méthylique. C'est un liquide assez fluide, d'odeur presque nulle quand il est débarrassé de l'orthocrésotinate non éthérifié. Il bout à 249°5-250°5 (corr.) sous 763m/m à 129°-131° (corr.) sous 14m/m. Il a pour densités $d_0 = 1,1258$, $d_{17,4} = 1,1102$; $n_{17,4} = 1,51664$. Réfraction moléculaire trouvée 49,02, calculée 48,39.

Par chauffage avec 4 parties de KOH alcoolique à 1/5e il fournit l'acide méthyl$_1$ méthoxy$_2$ benzoïque$_3$ déjà obtenu par Hübner (1), qui recristallisé dans l'alcool à 25° bouillant, forme des houppes soyeuses fondant à 83°, presque insolubles dans l'eau froide, plus facilement à chaud, et très solubles dans l'alcool et l'éther.

(1) *Monatshefte*, t. xv, p. 729.

(Méthyl$_3$méthoxy$_2$phenyl)$_2$propane ol$_2$

$$\begin{array}{l} {}^{(3)}CH^3 \\ CH^3-O_{(2)} \end{array} \!\!> C^6H^3-\underset{(1)}{C}OH <\begin{array}{l} CH^3 \\ CH^3 \end{array}$$

On fait agir 2 molécules 1/2 de IMgCH³ sur 1 molécule de l'éther diméthylique de l'acide orthocrésotinique. Le produit de la réaction, purifié par traitement à la potasse alcoolique, est distillé sous 14ᵐ/ᵐ. Il donne à 131°-132° (corr.) l'alcool pur, qui a pour densités $d_0 =$ 1,0542, $d_{14,8} = 1,0420$; $n_{14,8} = 1,52147$. Réfraction moléculaire trouvée 52,64, calculée 52,65.

C'est un liquide épais, d'odeur douce, distillant à la pression ordinaire à 239°-243°, en se décomposant partiellement en eau et carbure pseudoallylique.

Analyse : substance 0.2125.

trouvé $CO^2 = 0,5676$	$H^2O = 0,1701$	
		calculé pour $C^{11}H^{16}O$
soit en centièmes	C = 72,84	73,33
	H = 8,89	8,88

Méthyl$_1$méthoxy$_2$pseudoallyl$_3$benzène

Ether méthylique du pseudoallylorthocrésol

$$\begin{array}{l} {}^{(1)}CH^3 \\ CH^3-O_{(2)} \end{array} \!\!> C^6H^3-\underset{(3)}{C} \begin{array}{l} = CH^2 \\ - CH^3 \end{array}$$

Ce carbure est obtenu par la déshydratation de l'alcool tertiaire correspondant. 65 gr. de celui-ci, chauffés à feu nu pendant 12 heures, avec 130 gr. d'anhydride acétique, ont donné, après une première rectification sous 14 ᵐ/ᵐ, 58 gr. de produit bouillant à 95°-100°. Par une seconde distillation sous 762 ᵐ/ᵐ, on obtient 50 gr.

de carbure pur, distillant à 209°-210° (corr.), à 96°-99° (corr.) sous 14 m/m. Ses densités sont à 0° = 0,9713, à 15° 0,9599, n_{15} = 1,52049. Réfraction moléculaire trouvée 51,34, calculée 50,73.

C'est un liquide incolore, mobile, d'odeur piquante; il fixe instantanément le brome et décolore à froid le permanganate aqueux. Hydrogéné par le sodium et l'alcool, il donne l'éther méthylique de l'isopropyl orthocrésol (orthothymol), qui est décrit plus loin.

En solution dans l'éther aqueux, il fixe IOH sous l'action de I et HgO pour donner la monoiodhydrine du méthyl$_1$ méthoxy$_2$ pseudoallyl$_3$ benzène. Celle-ci, de même que l'isomère dérivée du *p* crésol, conduit sous l'action de NO^3Ag ou de AgOH à une acétone aromatique à chaîne latérale linéaire.

Analyse : subtance 0.1854.

trouvé	CO^2 = 0.5566	H^2O = 0.1449	
			calculé pour $C^{11}H^{14}O$
		C = 81.22	81.48
soit en centièmes		H = 8.68	8 64

Méthyl$_1$ methoxy$_2$ isopropyl$_3$ benzène

Ether méthylique de l'orthothymol

$$\begin{matrix} {}_{(1)}CH^3 \\ CH^3-O_{(2)} \end{matrix} \!\!> C^6H^3 - \underset{(3)}{CH} < \begin{matrix} CH^3 \\ CH^3 \end{matrix}$$

L'hydrogénation par le sodium et l'alcool absolu, du méthyl$_1$ méthoxy$_2$ pseudoallyl$_3$ benzène, m'a permis d'obtenir 80 % de carbure à chaîne isopropylée.

C'est un liquide incolore, d'odeur agréable, bouillant à 210°-211° (corr.) sous 760 m/m. Il a pour densités d_0 =

0,9512, $d_{14,6}$ = 0,9397, $n_{14,6}$ = 1,50063. Réfraction moléculaire trouvée 51,31, calculée 51,13.

Analyse : substance 0.1774.

trouvé CO^2 = 0,5214 H^2O = 0,1548

		calculé pour $C^{11}H^{16}O$
soit en centièmes	C = 80,15	80,48
	H = 9,69	9,75

Méthyl$_1$oxy$_2$isopropyl$_3$benzène
Orthothymol

$$\begin{matrix} {}^{(1)}CH^3 \\ OH \\ {}^{(2)} \end{matrix} > C^6H^3 - \underset{(3)}{CH} < \begin{matrix} CH^3 \\ CH^3 \end{matrix}$$

Traités par l'acide bromhydrique, 41 gr. d'éther méthylique ont donné 31 gr. de phénol pur, qu'on a déplacé de sa combinaison sodique par CO^2.

C'est un liquide incolore lorsqu'il est récemment distillé, se colorant en vert après quelques semaines, d'odeur rappelant le crésol générateur.

Je n'ai pu réussir à l'obtenir cristallisé.

Il bout à 225°-226° (corr.) sous 760 m/m et a pour densités d_0 = 0,9986, $d_{15,2}$ = 0,9865 ; $n_{15,2}$ = 1,52385. Réfraction moléculaire trouvée 46,51 ; calculée 46,35.

Analyse : substance 0.1913.

trouvé CO^2 = 0,5595 H^2O = 0,1584

		calculé pour $C^{10}H^{16}O$
soit en centièmes	C = 79,71	80
	H = 9,20	9,33

L'orthothymol est moins soluble dans l'eau que son isomère dérivé du paracrésol ; environ 0,80 0/00 à 17° ; il est très soluble dans l'alcool, l'éther, et autres solvants

organiques. Une émulsion de 0 gr. 10 à 0 gr. 20 de ce phénol dans 5 cc. d'eau additionnée de quelques gouttes de Fe^2Cl^6 prend une coloration jaune orangé.

Si on en dissout quelques gouttes dans 1 cc. d'acide acétique, ajoutant ensuite 1 cc. d'eau et 2 cc. de SO^4H^2, on obtient à chaud une coloration rouge identique à celle qui est donnée par le thymol dans les mêmes conditions.

En chauffant dans un tube à essai 0 gr. 20 ou 0,30 d'orthothymol dissous dans 5 cc. de lessive de soude, on obtient après 10 ou 15 secondes, une coloration noir verdâtre ; dans les mêmes conditions le parathymol et le thymol naturel ne donnent qu'une faible coloration jaune brunâtre.

Par l'action de l'acide monochloracétique en présence de lessive de soude, j'ai préparé l'*acide isopropylorthocresoxylacétique*, sous forme de paillettes blanches, nacrées, fondant à 84°.

Monoiodhydrine dérivée
du méthyl$_1$méthoxy$_2$pseudoallyl$_3$benzène

$$\begin{matrix} {}_{(1)}CH^3 \diagdown & & \\ & C^6H^3 - \overset{(3)}{C}OH - CH^2I & \\ CH^3 - O_{(2)} \diagup & \quad \diagdown CH^3 & \end{matrix}$$

Préparation. — On dissout 20 gr. de carbure dans 120 cc. d'éther lavé à l'eau, on ajoute 14 gr. d'oxyde jaune de Hg et on ajoute par petites portions 30 gr. d'iode en refroidissant et en agitant fortement après chaque addition. La liqueur est fortement colorée à la fin de l'opération ; on la filtre pour séparer $Hg\,I^2$, on évapore l'éther dans le vide jusqu'à réduction à 60 cc.; on traite alors cette solution par 100 cc. d'une solution de KI à 5 %, en ajoutant quelques gouttes de bisulfite pour décolorer la liqueur; celle-ci est décantée, agitée

avec une solution de KI à 20 % pour enlever les dernières traces d'HgI^2, puis lavée à plusieurs reprises à l'eau distillée. On obtient ainsi une solution éthérée de l'iodhydrine, qui est immédiatement traitée par l'azotate ou l'oxyde d'argent.

Action de l'azotate d'argent

La solution éthérée de l'iodhydrine obtenue ci-dessus est diluée de façon à contenir 1 partie de produit pur pour 4 volumes d'éther. On ajoute alors une solution concentrée de 22 gr. de NO^3Ag, en refroidissant énergiquement. Le contact est prolongé pendant 24 heures avec de fréquentes agitations. Le précipité d'iodoazotate d'argent est essoré, puis épuisé à l'éther. La solution éthérée, lavée à plusieurs reprises à l'eau distillée, est évaporée complètement, puis additionnée de 50 cc. de bisulfite de soude. On obtient très difficilement la combinaison bisulfitique nettement cristallisée ; un léger excès de bisulfite suffit pour qu'il ne se forme plus qu'une masse pâteuse dont l'essorage et le lavage à l'éther sont très pénibles; il est préférable de diluer la combinaison formée de 50 cc. d'eau, et de laver à l'éther la solution ainsi obtenue. La solution bisulfitique décantée, est décomposée par addition de CO^3Na^2, portée à ébullition, et épuisée à l'éther après refroidissement; celui-ci est évaporé et distillé.

On obtient 12 gr. d'un liquide incolore, ne colorant pas le Schiff, c'est l'éther méthylique de l'*orthocrésylacétone*

$$\left.\begin{matrix} CH^3_{(1)} \\ CH^3-O_{(2)} \end{matrix}\right\rangle C^6H^3 - \underset{(3)}{CH^2} - CO - CH^3$$

Elle bout à 257°-259° (corr.) sous 763 m/m. Sa densité à 0° = 1,0571 ; son odeur

est balsamique. La combinaison bisulfitique est facilement dissociée par l'eau.

Analyse : substance 0.2418.

trouvé	$CO^2 = 0,6541$		$H^2O = 0,1728$
			calculé pour $C^{11}H^{14}O^2$
soit en centièmes		C = 73,73	74,18
		H = 7,94	7,86

La semicarbazone, a été préparée, recristallisée dans le benzène ; la portion la plus soluble fond à 169°, le reste moins soluble ne fond qu'à 171°.

L'oxydation par le permanganate de la méthyl.*o*. crésylacétone démontre, une fois de plus qu'au cours de la migration du radical phénylique celui-ci reste substitué par les mêmes sommets.

3 gr. d'acétone oxydés par 400 cc. d'une solution de MnO^4K à 1 % et portée au bain-marie bouillant pendant une heure, ont donné par épuisement à l'éther de la solution acidifiée par SO^4H^2, 1 gr. d'un acide qui recristallisé dans l'alcool aqueux, donne des aiguilles incolores fondant à 83°. C'est le point de fusion de l'acide méthyl$_1$ méthoxy$_2$benzoïque$_3$; on peut mélanger ces deux acides sans modifier le point de fusion du mélange; ils sont donc absolument identiques.

Action de l'oxyde d'argent

Si l'on remplace l'azotate d'argent par l'oxyde d'argent humide, la réaction est beaucoup moins vive et l'élimination de HI paraît s'effectuer simultanément suivant deux modes différents.

20 gr. de carbure ortho. sont transformés en iodhydrine; après lavage suffisant, on fait une dilution éthérée au cinquième. On ajoute alors peu à peu 1 moléc. 1/4 d'AgOH humide, en agitant fortement.

La réaction s'amorce lentement; au bout de 10 minutes, elle est assez vive pour amener l'ébullition de l'éther. La température paraît avoir beaucoup d'influence sur

les produits de la réaction : dans un premier essai, en ne refroidissant qu'imparfaitement, j'ai obtenu 12 gr. de corps immédiatement combinables au bisulfite, alors qu'en maintenant le mélange dans l'eau glacée pendant plusieurs heures, je n'obtins dans un deuxième essai que 35 % de corps combinables au bisulfite.

L'oxyde d'argent est laissé en contact pendant 24 heures, en agitant de temps à autre. On essore, on epuise le précipité noir formé à l'éther; la solution éthérée est décantée, puis évaporée dans le vide. On ajoute alors 40 cc. de bisulfite de soude, et on laisse en contact pendant 24 heures, puis le tout est épuisé à l'éther. Décantée, et décomposée par CO^3Na^2, la solution bisulfitique donne 7 gr. d'un liquide incolore, bouillant à 255°-259° (corr.), ayant pour densité à 0° 1,0567 et d'une odeur balsamique entièrement analogue à l'acétone obtenue par l'action de NO^3Ag. Ce liquide colore faiblement le Schiff et donne une semicarbazone fondant à 165°, après recristallisation dans le benzène ; il est donc formé, pour la plus grande partie, de l'acétone décrite plus haut.

D'autre part, la solution éthérée contenant le produit non combiné au bisulfite est évaporée dans le vide ; distillée sous 13 m/m on obtient 3 portions

de 100° à 130°, 4 gr.

130° à 140°, 3 gr. d'une densité à 0° égale à 1,0770.

140° à 220°, 3 gr. $d_0 = 1,1100$.

Le liquide passant de 100° à 140° est fluide; au contraire le produit 140°-220° est très épais ; l'analyse en a été faite et donne pour résultats.

Substance : 0,2408.

CO^2 = 0,6239		H^2O = 0,1975.	
C = 0,17015	%	70,66.	
H = 0,0219	%	9,11.	
calculé pour l'acétone	$C^{11}H^{14}O^2$		C = 74,15.
			H = 7,86.
calculé pour le glycol	$C^{11}H^{16}O^3$		C = 67,34.
			H = 8,16.

Les portions 130-140 et 140-210 réunies, sont distillées à la pression ordinaire; elles bouillent en perdant abondamment de l'eau de 230° à 265°; le produit distillé colore très fortement le Schiff, traité par le bisulfite, celui-ci permet de séparer 5 gr. de liquide bouillant à 250°-258°.

La semicarbazone obtenue de ce produit fond à 163° mais si l'on fractionne les produits cristallisés de leur solution benzénique, on arrive à séparer deux portions, l'une, cristallisant en premier qui fond à 171°, tandis que les parties plus solubles fondent à 146°. Cette dernière portion, entraînée à la vapeur d'eau en présence de SO^4H^2, donne quelques gouttes d'un liquide colorant très fortement le Schiff.

En résumé, on peut vraisemblablement conclure que dans l'action de AgOH sur l'iodhydrine ci-dessus, il y a d'une part formation de l'acétone

$$\begin{matrix} CH^3 \\ CH^3-O \end{matrix} \Big> C^6H^3-CH^2-CO-CH^3$$

conformément à la transposition classique de MM. Béhal et Tiffeneau ; d'autre part formation du glycol

$$\begin{matrix} CH^3 \\ CH^3-O \end{matrix} \Big> C^6H^3-COH \Big< \begin{matrix} CH^2OH \\ CH^3 \end{matrix}$$

Celui-ci est très instable et donne directement par simple déshydratation au cours de la distillation à la pression ordinaire l'aldéhyde correspondant

$$\begin{matrix} CH^3 \\ CH^3-O \end{matrix} \Big> C^6H^3-\underset{\diagdown CH^3}{CH}-CHO$$

M. Grignard a observé la même particularité pour le glycol $C^6H^5-\underset{|}{\underset{CH^3}{C}}OH-CH^2OH$ qui par simple distillation à la pression ordinaire se transforme en aldéhyde hydratropique (1).

(1) Grignard, C. R. Ac. Sc., t. CXLI, p. 44.

CHAPITRE III

Dérivés du métacrésotinate de méthyle.

Le métacrésotinate de méthyle, déjà décrit (1), a été obtenu d'un acide crésotinique fondant à 175°. Cet éther a pour constantes : ébull. 242°-244° (corr.) sous 760 m/m, densités d_0 = 1,1621, $d_{15,2}$ = 1,1483, $n_{15,2}$ = 1,53781. Réfraction moléculaire trouvée 45,23, calculée 43,63.

Diméthylmétacrésylylcarbinol.
(méthyl$_4$ oxy $_2$ phényl) $_2$ propane-ol $_2$

$$\overset{(4)}{CH^3} \atop \underset{(2)}{OH} \Big> C^6H^3 - \underset{OH}{\overset{(1)}{C}} \Big< {CH^3 \atop CH^3}$$

Cet alcool, ainsi que son produit de déshydratation, ont déjà été décrits par Fries et Fickewirth (2), qui l'ont obtenu par la réduction de la 4.7. diméthylcoumarine par la poudre de zinc en liqueur alcaline, et lui ont donné le nom de diméthyl^{2}oxy^{4}méthylphényl) carbinol.

Par l'action de 3 mol. 1/2 de CH^3MgI, on obtient un mélange d'alcool et de carbure, qui est purifié par traitement à la KOH alcoolique. Le produit régénéré par CO^2, est distillé sous 14 m/m. La portion 138°-144° placée dans un mélange réfrigérant se prend en une masse cristalline, qui est lavée à l'éther de pétrole léger et recristallisée dans le benzène. On isole des cristaux incolores, fondant à 64°, d'une odeur menthée due probablement à des traces de carbure pseudoallylique. Il est soluble dans l'alcool, l'éther et la benzine,

---

(1) PINNER, *D. Chem. Ges.* t. XXIII, p. 2939. — BÉHAL & TIFFENEAU. *Bul. Soc. Chim.* (4), t. III, p. 730.

(2) *D Chem. Ges.*, t XLI, p. 371.

fixe immédiatement le brome et décolore à froid le permanganate.

Il distille sans décomposition sous 14 m/m à 140°-143° (corr.). Chauffé à la pression ordinaire, il se décompose en eau et carbure pseudoallylique dont le mélange bout à 220°-224°.

Acétate du méthy$_1$oxy$_3$pseudoallyl$_4$benzène.

$$\begin{matrix} {}^{(1)}CH^3 \\ CH^2-CO^2{}_{(3)} \end{matrix} > C^6H^3 - C{}_{(4)} \begin{matrix} \nearrow CH^2 \\ \searrow CH \end{matrix}$$

Cet éther est obtenu par l'action de 3 parties d'anhydride acétique sur 1 partie du produit obtenu dans la réaction génératrice de l'alcool ci-dessus.

C'est un liquide incolore, se colorant après quelques jours en jaune citrin ; il bout à 122°-123° (corr.) sous 12 m/m à 243°-244° (corr.) sous 764 m/m. Ses densités sont d_0 = 1,0358, $d_{13,8}$ = 1,0238 ; $n_{13,8}$ = 1,51790. Réfraction moléculaire trouvée 56,22, calculée 55,52. Il est insoluble dans les solutions alcalines et fixe immédiatement le brome.

Méthyl$_1$oxy$_3$pseudoallyl$_4$benzène.
Déhydrothymol.

$$\begin{matrix} {}^{(1)}CH^3 \\ OH{}_{(3)} \end{matrix} > C^6H^3 - C{}_{(4)} \begin{matrix} \nearrow CH^2 \\ \searrow CH^3 \end{matrix}$$

La saponification par la KOH alcoolique de l'éther acétique conduit à ce corps. C'est un liquide incolore bouillant à 106°-107° (corr.) sous 13 m/m, à 221°-222° (corr.) sous 758 m/m. Il a pour densités d^0 = 1,0241, $d_{14,6}$ = 1,0130 ; $n_{14,6}$ = 1,55329. Réfraction moléculaire trouvée 46,50, calculée 45,97. Son odeur peut être comparée à celle de la menthe pouliot. Il est très peu soluble dans l'eau. Il décolore à froid le permanga-

nate et fixe immédiatement le brome. Quelques gouttes agitées avec 5 cc. d'eau et additionnées de 3 ou 4 gouttes de perchlorure de fer prennent une coloration verdâtre peu intense.

La distillation à la pression ordinaire le polymérise rapidement; je n'ai pu toutefois obtenir les polymères cristallisés signalés par Fries et Fickewirth.

Analyse : substance 0.2018.

$CO^2 = 0.5969$ $H^2O = 0.1467$

		calculé pour $C^{10}H^{12}O$
soit en centièmes	C = 80.60	81.08
	H = 8.07	8.10

L'action de l'acide chloracétique et de la soude conduit à l'acide *déhydrothymoxylacétique* qui recristallisé dans l'alcool aqueux se présente sous forme d'aiguilles blanches, insolubles dans l'eau froide, plus facilement à chaud, peu solubles dans le CS^2, solubles dans l'éther et le chloroforme, et fondant à 112°.

CHAPITRE IV

Etude des conditions de structure qui produisent des anomalies de point d'ébullition chez divers phénols orthosubstitués.

L'aldéhyde orthoxybenzoïque est l'exemple le plus remarquable des anomalies du point d'ébullition observées chez les phénols orthosubstitués. Son point d'ébullition, tel qu'on peut le déduire approximativement par l'examen de ses isomères ou de ses dérivés devrait être situé aux environs de 245° ; or, cet aldéhyde bout exactement à 196°, c'est-à-dire à près de 50° au-dessous de son point d'ébullition normal.

Il s'ensuit que la méthylation de cet aldéhyde, au lieu d'*abaisser* son point d'ébullition de 10 à 15°, *l'élève*

de 42° ; de même l'acétylation de cet aldéhyde élève son point d'ébullition de 57°, au lieu de l'augmentation normale d'une dizaine de degrés. On sait également que la méthylation de l'orthonitrophénol élève son point d'ébullition d'environ 56°.

La même anomalie est présentée par les éthers oxybenzoïques et leurs homologues ; le salicylate de méthyle, qui devrait posséder un point d'ébullition d'environ 260°, bout en réalité à 224°, présentant ainsi un abaissement de 36 degrés ; enfin, les crésotinates de méthyle étudiés soit par MM. Béhal et Tiffeneau, soit par moi-même (pages), présentent un abaissement analogue d'environ 30 ou 35 degrés, de sorte que la méthylation de ces éthers élève leur point d'bullition de 20 degrés environ, au lieu de l'abaisser, comme normalement, de 15° environ.

On sait que cette anomalie ne se produit pas avec les dérivés méta et para substitués, mais seulement avec les phénols substitués en ortho et pour quelques substitutions privilégiées telles les substitutions CHO (aldéhydes) et COOR (éthers, sels)

L'étude des phénols à chaîne pseudoallylique orthosubstituée m'a permis de démontrer que ces phénols possèdent également, quoique à un degré moindre, des anomalies de points d'ébullition. Enfin l'examen comparatif de ces phénols non saturés et des divers composés saturés de structure analogue m'a conduit à conclure que ces anomalies ne se produisent que lorsque, dans la chaîne orthosubstituée, l'atome fixé en ortho sur le noyau possède une double liaison (celle-ci pouvant d'ailleurs s'échanger avec un carbone ou un oxygène).

$$OH-C^6H^4-\underset{\displaystyle H}{\underset{|}{C}}=O \qquad OH-C^6H^4-\underset{\displaystyle CH^3}{\underset{|}{\underset{\displaystyle O}{\underset{|}{C}}}}=O \qquad OH-C^6H^4-\underset{\displaystyle CH^3}{\underset{|}{C}}=CH^2$$

Il se formerait vraisemblablement, comme je l'exposerai plus loin un oxyde interne tautomérique.

I. — *Points d'ébullition anormaux des phénols à chaîne pseudoallylique orthosubstituée.*

Pour établir l'abaissement anormal des points d'ébullition des phénols pseudoallyliques, il suffit d'examiner comparativement les éthers acétiques et méthyliques correspondants.

1° *Acétates.* — Dans la série des phénols voisins du thymol et pour le thymol lui-même, l'élévation du point d'bullition produite par l'acétylation est d'environ 12°.

Phénol ord. 181°,	*P.* crésol 202°,	Thymol 232°.
Acétate 193°	Acétate 213°	Acétate 244°.

Il s'ensuit que les points d'ébullition normaux des phénols pseudoallyliques de la série du thymol

$$\left.\begin{matrix}CH^3\\OH\end{matrix}\right> C^6H^3 - CH \left<\begin{matrix}CH^2\\CH^3\end{matrix}\right.$$

devraient être inférieurs de 12° à ceux des acétates correspondants.

		Ortho.	Para.	
Acétates	(points d'ébull. observés)	236-238	244-246	
Phénols	(points d'ébull. calculés)	*224-226*	*232-234*	écart
Phénols	(points d'ébull. observés)	212-213	220-222	12°

Or le tableau ci-dessus montre que les points d'ébullition observés sont anormaux et inférieurs d'environ 11 à 12° ; il s'ensuit que l'acétylation de ces phénols élève leur point d'ébullition de 23°-24°, au lieu de 12° comme pour les phénols ordinaires.

2° *Ethers méthyliques.* — La formation des éthers méthyliques de ces phénols conduit à des constatations analogues. On sait que la méthylation des thymols

produit un abaissement du point d'ébullition d'environ 15° comme en témoigne le tableau suivant :

	Ortho	Méta (naturel)	Para
	—	—	—
Thymol	225-226	229	228-229
Ether méthylique..	210-211	214	213-214

On obtiendra donc les points d'ébullition normaux des thymols pseudoallyliques en ajoutant 15° aux points des éthers méthyliques correspondants.

	Ortho	Para
	—	—
Ethers méthyliques (points d'ébull. observ.)	209-210	218-220
Phénols pseudoallyl. (points d'ébull. calcul.)	224-225	233-235

Constatons en passant que les chiffres ainsi calculés sont identiques à ceux obtenus plus haut pour les mêmes phénols mais en appliquant à leurs acétates un calcul analogue ; cette identité fournit donc une confirmation très précieuse de nos observations.

Ainsi la méthylation des phénols pseudoallyliques de la série du thymol, au lieu d'abaisser leurs points d'ébullition de 15° ne les modifie sensiblement pas ou les abaisse seulement de 2 ou 3°.

	Ortho	Méta	Para
	—	—	—
Phénols pseudoallyl. (obs.).	212-213	221-222	220-222
Ethers méthyliques (obs.)..	209-210	218-221	218-220

II. — *Comparaison avec les phénols de structure analogue ne présentant pas d'anomalie de points d'ébullition.*

1° *Phénols saturés.* — Tandis que les phénols non saturés à chaîne pseudoallylique orthosubstitués présentent des anomalies de points d'ébullition déterminées dans le paragraphe précédent, on constate que les phénols saturés correspondants présentent au contraire

des points d'ébullition normaux, puisqu'ils se trouvent situés entre ceux des éthers méthyliques (15° au-dessus) et des acétates correspondants (12° au-dessus).

	Ortho	Meta (naturel)	Para
	—	—	—
Thymol	225-226	229	228-229
Ether méthylique	210-211	214	213-214
Acétate	—	244	—

2° *Phénols-alcools.* — Pour établir que les points d'ébullition des alcools-phénols de cette série sont normaux, il suffit de rapprocher leurs constantes de celles des éthers méthyliques correspondants et de leurs produits de déshydratation (les constantes étant ramenées à 14 m/m).

	Ortho	Para	Ecart moyen
	—	—	—
Alcools phénols $OH\text{-}Ar\text{-}COH<^{CH^3}_{CH^3}$	140-144	146-150	12°
Alcools phénols méthylés $CH^3\text{-}O\text{-}Ar\text{-}COH<^{CH^3}_{CH^3}$	131-133	135-137	30°
Carbures phénols méthylés $CH^3\text{-}O\text{-}Ar\text{-}C\lessdot^{CH^2}_{CH^3}$	96-99	106-108	

On voit que les écarts présentés par ces divers points d'ébullition sont tout à fait normaux puisque la méthylation de la fonction phénol détermine un abaissement moyen de 12° (normal avons-nous vu) et que la déshydratation de cet éther méthylique s'effectue avec un abaissement d'environ 30°. Les exemples suivants montrent que cet écart est normal puisqu'il est compris entre les chiffres observés dans des cas normaux (26°-49°) (1).

Il résulte de ces divers rapprochements que les phé-

(1) Entre le diméthyl o. toluylcarbinol et le carbure correspondant, l'écart est de 49° (TIFFENEAU, *Ann. Chim. Phys* (8) t. X, p. 194). Entre le diméthyl *m.* anisylcarbinol et son produit de déshydratation, l'écart est de 26° (BÉHAL et TIFFENEAU, *B. Soc. Chim.* (4) t. III, p. 316).

nols-alcools ne présentent pas les anomalies de point d'ébullition constatées chez les orthophénols pseudoallyliques correspondants.

III. *Conclusions.* — Les rapprochements qui ont été faits dans le paragraphe précédent montrent que la disparition de la double liaison supprime l'anomalie de point d'ébullition des phénols ortho substitués.

Je me crois donc autorisé à conclure que ces doubles liaisons prennent un rôle capital dans ces phénomènes, de sorte que les deux conditions qui déterminent ces anomalies paraissent être :

1° La présence d'une fonction phénol libre.

2° L'existence d'une substitution en ortho. possédant une double liaison sur l'atome (C ou N) fixé au noyau. Mais, si la double liaison ortho. substituée intervient comme la fonction phénol d'une façon efficace dans la production de ces anomalies, il paraît très vraisemblable que les structures réelles de ces composés ne sont pas les suivantes qui exigeraient des points d'ébullition normaux :

$Ar \langle {COH \atop OH}$ pour les o. oxybenzaldehydes.

$Ar \langle {NO^2 \atop OH}$ pour les o. phénols non saturés.

$Ar \langle {C = CH^2 \atop \diagdown CH^3} \atop OH$ pour les o. nitrophénols.

Il paraît plus logique de concevoir des formules oxy-

dyques telles que les suivantes appliquées aux composés pseudoallyliques.

I

II

On voit en effet que dans ces formules un oxhydrile a été éthérifié, ce qui correspond à une quinzaine de degrés, c'est-à-dire précisément l'écart constaté entre les constantes normales et anormales : ortho : 224°— 212° = 12° ; para : 233° — 220° = 13°.

Toutefois je ferai remarquer que la formule II représente précisément le noyau bien connu du *coumarane* dont la structure est stable et qui ne présente pas de phénomènes de tautomérie. Il s'ensuit que la formule I, qui correspond à un type de dérivés instables du dihydrobenzène (semiquinoniques), pourrait expliquer d'une façon très suffisante les anomalies de points d'ébullition des phénols pseudoallyliques (1).

(1) Si une telle interprétation était généralisée, les autres dérivés o. substitués présentant des anomalies (aldéhydes, éthers-sels, nitrés) seraient

Aldéhyde salicylique (42°)

Salicylate de métyle (35°)

O. nitrophénol (51°)

CHAPITRE V

Considérations sur les transpositions des composés pseudoallyliques.

La transposition type des composés pseudoallyliques consiste dans la transformation des iodhydrines qui en dérivent en acétones linéaires (arylacétones).

$$Ar\text{-}C{<}^{CH^2}_{CH^3} \xrightarrow{+IOH} Ar\text{-}COH(CH^3)\text{-}CH^2I \xrightarrow{-HI} Ar\text{-}CH^2\text{-}CO\text{-}CH^3$$

Cette transposition se produit généralement par l'action d'un agent susceptible de provoquer une élimination énergique de HI; elle n'avait été réalisée jusqu'ici qu'avec le nitrate d'argent ou même avec l'oxyde jaune de mercure; encore avec ce dernier n'obtenait-on qu'une transformation partielle.

Je suis parvenu à effectuer la même transformation en employant l'oxyde d'argent fraîchement préparé.

Toutefois dans ce cas la réaction transpositrice est accompagnée de la réaction normale consistant dans le remplacement de l'atome d'iode de l'iodhydrine par un OH de sorte que l'on obtient d'une part, sans transposition, le glycol correspondant :

$$(CH^3)(CH^3\text{-}O){>}C^6H^3\text{-}COH(CH^3)\text{-}CH^2I + AgOH = AgI + (CH^3)(CH^3\text{-}O){>}C^6H^3\text{-}COH(CH^3)\text{-}CH^2OH$$

d'autre part à la suite d'une migration phénylique la méthoxytoluylacétone.

$$(CH^3)(CH^3\text{-}O){>}C^6H^3\text{-}COH(CH^3)\text{-}CH^2I \xrightarrow{-HI} CH^3\text{-}CO\text{-}CH^2\text{-}C^6H^3{<}^{CH^3}_{O\text{-}CH^3}$$

Cette dernière transposition comporte très vraisem-

blablement la formation intermédiaire d'un alcool vinylique instable que l'énergie de la réaction suffit à isomériser en acétone.

Une telle réaction à double orientation fournit la démonstration de la structure de l'iodhydrine initiale et confirme par conséquent le mécanisme bien élucidé de la transposition de la chaîne ramifiée en une chaîne linéaire par migration du radical aromatique.

L'étude de cette réaction transpositive sur ces dérivés pseudoallyliques aromatiques trisubstitués m'a permis en outre de constater que malgré la variété des substitutions aucun empêchement stérique ne s'est opposé à la transposition phénylique ; il est vrai que pour être tout à fait démonstratif il aurait fallu pouvoir étudier un composé à substitution 1, 2, 3, dans lequel la chaîne pseudoallylique eût été en 2, c'est-à-dire enclavée entre les substitutions 1 et 3.

Je ferai remarquer enfin que dans aucun cas la transformation phénylique ne s'est accompagnée d'une modification des positions initiales de substitution du noyau aromatique; les acétones obtenus fournissent en effet par oxydation le même acide qu'avant la transposition.

DEUXIEME PARTIE

ÉTUDE PHARMACOLOGIQUE DES ISOTHYMOLS.

CHAPITRE PREMIER

Pharmacologie du thymol naturel.

§ 1. — *Toxicité.*

La toxicité du thymol a été étudiée par Husemann (1) sur des lapins ; administré dans le tube digestif, la dose mortelle est de 5 à 6 gr.; mais si l'estomac est rempli, l'animal peut supporter de 3 à 6 gr. sans présenter de symptômes violents d'intoxication.

Par la voie hypodermique, la mort survient avec 3 ou 4 gr. (2), il suffit de 0 gr. 10 de thymol, émulsionné dans de l'eau physiologique pour la provoquer, si l'on a recours à la voie intraveineuse (3). Pour le cobaye (4), la dose toxique est de 1 gr. 10 par kilo, en injection hypodermique.

Pour l'homme, la toxicité du thymol est très variable, il peut être administré à des doses assez considérables sans provoquer de phénomènes d'intoxication, si le malade a eu soin de s'abstenir de toute boisson renfermant de l'alcool ou d'autres dissolvants du thymol tels que : éther, chloroforme , de même que des purgatifs huileux. Sa faible toxicité paraît due à son insolubilité presque complète, localisant son action au tube intestinal ; la présence d'un des solvants ci-dessus contribuerait à faciliter l'absorption du thymol dont les effets toxiques se feraient rapidement sentir.

Tornhill (5) rapporte le cas d'un malade ayant ab-

(1) Husemann, *Arch, exp. Path. u. pharm.* t. IV, p. 280.
(2) Fubini et Russi Gilberti, *Arch. ital. biol.*, t. III, p. 266.
(3) Fubini et Russi Gilberti, loc. c.
(4) Id.
(5) Tornhill, *Indian Méd. Gaz* (*1895*) t. xxx, p. 339, 382, 422

sorbé à deux reprises différentes 1 gr. 80 de thymol, avec un intervalle de 2 heures. On ne constata rien d'anormal après la première ingestion. Le malade ayant bu de l'arak, sorte de boisson fermentée, immédiatement après la seconde, tomba presque aussitôt dans le collapsus et mourut en 24 heures.

§ 2. — *Propriétés bactéricides*

Sainter (1) a pu reconnaître que le staphylocoque et la bactérie charbonneuse étaient tuées par une solution de thymol égale à 1/3000e ; à la dose de 1/5000e il détruit encore le staphylocoque (2).

Yersin a reconnu que le bacille tuberculeux est tué après 3 heures de contact avec une solution de thymol à 3 0/00 (3).

Le thymol est employé comme antiseptique intestinal quoique d'une moindre valeur que l'acide salicylique, il constitue un antiseptique d'un excellent usage (4) (5).

Enfin son action sur les ferments a donné des résultats très différents : Biernacki a constaté que la fermentation alcoolique était arrêtée par une teneur en thymol égale à 1/3000e (6). Bourquelot, dans son ouvrage *Les Fermentations* (7), cite un travail de Herm. Mayer où cet auteur a expérimenté l'influence de divers agents chimiques sur le ferment lactique ; ce dernier ne serait tué que par une proportion de thymol égale à 1/50e.

§ 3. — *Propriétés antiparasitaires*

La thérapeutique a surtout mis à profit l'action du thymol sur les parasites intestinaux et en particulier pour la destruction des ankylostomes.

---

(1) Sainter, *Central bl. f. Bakt und Par.*, t. iv, p. 217.
(2) Martens, *Virchow's Archiv.* t. cxii, Heft 2.
(3) Yersin, *Ann. I. Past. 1888*, p. 60.
(4) Sainter, loc. cit.
(5) Riegner, *D. Méd. Woche 1898*, n° 5.
(6) Biernacki, *Pflügers Arch.*, t. xlix, p. 112.
(7) *Soc. d'Edit. Scientifiques, éd.*

1° Dans le *parasitisme humain :*

Pour le traitement de l'*ankylostomiase* (1), le thymol fut d'abord préconisé en Italie, en Angleterre et en Amérique. La plupart des auteurs constatent que seuls, la fougère mâle ou le thymol employés à haute dose et associés aux purgatifs drastiques ont donné des résultats satisfaisants contre ces parasites. Cependant on connaît le danger que présente la fougère mâle par l'action que présente ce médicament sur le nerf optique.

On a remarqué pour le thymol, que ses dérivés où la fonction phénol était éthérifiée ne possédaient plus aucune action antiparasitaire.

On a essayé de remplacer le thymol par l'eucalyptol, celui-ci possède en effet, une action très marquée sur les ankylostomes ; mais il ne se trouve que très rarement dans le commerce à l'état de pureté absolue, ce qui rend son emploi beaucoup plus difficile.

Le traitement à l'aide du thymol consiste à faire ingérer au malade de 4 à 8 gr. du médicament, sous forme de cachets ou de capsules gélatinées. Lichtenstein porte la dose à 15 gr., administrés à raison de 2 gr. toutes les 2 heures ; Noc préfère deux ingestions de 4 gr. à 6 gr. chacune, espacées de 4 à 5 jours, suivies d'une purgation au calomel ou au jalap.

On a constaté également l'action thérapeutique du thymol pour la destruction de divers parasites, tels que le Necator americanus, qui produit le béribéri en Cochinchine (Noc) ; il a été employé avec succès contre les Ascaris (2) et divers Tricocéphales.

---

(1) Bibliographie du traitement de l'ankylostomiase par le thymol :

BOZZOLO, *Giorn. internaz, de s. med. Napoli, 1879*, p. 1054, 1245.

BOZZOLO. *Central bl. f. Rlin, Med. Bonn. 1880, I.* p. 673.

A. BRITTO, *Gaz. med. de Bahia 1894-1895*, p. 296 302.

GRAZIALEI, *Giorn., d. r , Acad. di med., Torino., 1882*, t. XXX, p. 821, 865.

NOC. *Ann. I. Past. 1908*, p. 977. Ankylostomiase et beriberi en Cochinchine.

Livres ou thèses :

Briançon. — Ankylostomiase et étude générale des ankylostomes, thêse de doct. Maloine ed. — Blanchard, article dans *Traité de path. gén. de Bouchard*, t. II, p. 756, Masson, éd. 1896.

(2) LUTZ, *Cent. bl. f. Bakt und Paras*, t. III, p. 426.

2°Contre le *parasitisme animal*, Théobald, en 1899, a indiqué le thymol comme le meilleur agent contre les Nématodes parasites des poules, en l'employant à la dose de 0 gr. 06, sous forme de pilules.

Après cet exposé des emplois thérapeutiques du thymol, il ne me reste plus qu'à décrire les expériences au cours desquelles j'ai pu étudier pour chacun de ses nouveaux isomères, et comparativement au produit naturel :

1° L'action toxique sur le lapin par la voie intraveineuse ;

2° Leurs propriétés bactéricides ;

3° Leur toxicité sur les vers (sangsues).

CHAPITRE II

Toxicité comparée des isothymols

Pour l'étude comparée de la toxicité des isothymols, ceux-ci ont été injectés à des lapins, par la voie intraveineuse, sous forme de solution sodique à 1 %. Cette solution est préparée en dissolvant 1 gr. de thymol dans la quantité de soude strictement nécessaire à la formation du dérivé sodé ; on complète le volume à 100 cc. On la rend isotonique en l'additionnant de NaCl, dont la quantité est calculée ainsi : la solution physiologique de NaCl contient 7,5 0/00 de ce sel, soit $\frac{7,5}{58,5} = 0,1282$ de molécule ; la solution thymolée contenant déjà 11 gr.40 de $C^{10}H^{13}ONa$ par litre, soit $\frac{11,4}{172} = 0,0662$, il reste à ajouter la différence 0,1282 — 0,0662 = 0,062 de molécule, qui en NaCl = 3 gr. 62 par litre.

Les solutions ainsi préparées sont stérilisées à l'auto-

clave où elles prennent une légère coloration brune. On fait une injection lente de ces liquides dans la veine marginale de l'oreille.

Dans des essais préliminaires, j'ai constaté que l'injection intraveineuse de 7 cc. de thymol sodé à 1 % détermine presque instantanément la mort d'un lapin de 2.350 gr.

D'autre part, un lapin du poids de 2.600 gr. ayant reçu par la même voie 10 cc. de solution de parathymol au 1/100e a présenté pendant une demi-heure un état de dépression extrême, sans abolition du réflexe, mais a survécu (1).

J'ai en conséquence entrepris des essais définitifs en examinant successivement l'action de 8 cc., 10 cc, et 12 cc. de solutions à 1/100e des divers thymols sodés.

On constate ainsi :

	8 cc.	10 cc.	12 cc.
Thymol naturel	Lapin : 2420 gr. Prostration. Mort dans la nuit.	Poids : 2980 gr, Mort 2 min. après l'injection.	
Parathymol . .	Poids : 2.650 gr. Dyspnée - prostration ; a survécu.	Poids : 2730 gr. Mort en 2 minutes	Poids : 2790 gr. Mort immédiate.
Orthothymol...	Poids : 2730 gr. Prostration. A survécu.	Poids : 2960 gr. Très abattu. A survécu.	Poids : 2 660 gr. Mort après l'injection.

La dose mortelle, ainsi déterminée, serait par kilo :

$$\frac{0.10}{2\ 980} = 0,033 \text{ pour le thymol naturel.}$$

$$\frac{0,10}{2.730} = 0,036 \text{ pour le parathymol.}$$

$$\frac{0\ 12}{2.660} = 0,045 \text{ pour l'orthothymol.}$$

(1) Cette injection fut faite en deux temps, 5 cc à chaque fois et à 5 minutes d'intervalle, ce qui explique la différence constatée avec une des expériences suivantes, ou la mort de l'animal survint 2' après une injection de 10 cc de parathymol.

En résumé, la toxicité de ces divers thymols ne varie que dans des limites très faibles, tout en constatant une activité moindre pour le para, et surtout pour l'orthothymol.

CHAPITRE III

Valeur antiseptique des isothymols

J'ai éprouvé le pouvoir antiseptique des thymols isomères en étudiant leur action sur des cultures de bacille d'Eberth. En opérant ainsi, je n'ai pas prétendu déterminer la valeur absolue de ces corps comme antiseptiques généraux ; il eût fallu pour cela faire des essais sur des espèces variées de bactéries, et en particulier sur les formes sporulées, qui sont particulièrement résistantes aux agents chimiques.

J'ai voulu simplement comparer l'action des nouveaux isomères au thymol naturel, et j'ai pris le bacille d'Eberth comme témoin, parce que celui-ci se trouvait à l'état de pureté au laboratoire où ces expériences furent effectuées.

Voici le mode opératoire que j'ai suivi :

On verse dans une série de tubes à essai, 10 cc. de bouillon peptoné ; on les stérilise et chacun d'eux est ensemencé avec une culture d'Eberth, et porté à l'étuve pendant 48 heures. On a préparé d'autre part, pour chacun des trois isomères, une solution contenant 2 % de phénol, dissous à l'aide d'une quantité de Na OH strictement nécessaire à la formation du dérivé sodé.

Ces solutions antiseptiques sont ajoutées en quantités croissantes aux cultures d'Eberth, qui sont replacées à l'étuve à 37°.

Une heure après cette addition, au moyen d'une pipette, on fait un premier prélèvement de quelques gouttes de bouillon dans chacun des tubes ainsi traités, et on ensemence des tubes de bouillon gélosé.

Le résultat de ces ensemencements sur gélose a donné :

Teneur en thymol du bouillon.	Ortho. t.	Meta. (thym. nat.)	Parat.
$\frac{1}{20.000}$	cultures	cultures	cultures
$\frac{1}{11.200}$	cultures	cultures	cultures
$\frac{1}{5.600}$	cultures	cultures	cultures
$\frac{1}{3.700}$	cultures	0	0
$\frac{1}{2.800}$	cultures	0	0
$\frac{1}{2.200}$	0	0	0
$\frac{1}{1.500}$	0	0	0
$\frac{1}{1.000}$	0	0	0

Si l'on fait des prélèvements après 8 heures de contact on obtient des résultats sensiblement égaux aux précédents ; il n'y a que la culture contenant 1/2.800 d'orthothymol qui est devenue stérile à son tour.

On peut déduire de ces expériences :

1° Que le thymol naturel et le parathymol tuent le bacille d'Eberth à des doses sensiblement égales, et voisines de 1/3500 à 1/4000 ;

2° Que l'orthothymol présente une action environ deux fois moins énergique puisqu'il est nécessaire d'employer des dilutions à 1/2000 pour rendre stériles les cultures de bacille typhique.

CHAPITRE IV

Action des divers thymols sur les vers

J'ai rappelé précédemment que le thymol avait trouvé un emploi très important dans la destruction des parasites intestinaux, en particulier des ankylostomes. Il eût donc été rationnel d'essayer l'action des nouveaux corps sur quelques espèces de ces nématodes. Il ne m'a pas été possible de me procurer de ces parasites ; j'ai pensé alors à expérimenter la toxicité des isothymols sur des sangsues officinales, dont je pouvais facilement m'approvisionner et dont l'organisme se rapproche dans une certaine mesure, des ankylostomes.

Le mode opératoire est le suivant :

Un certain nombre de vases sont remplis d'un volume égal de solutions de thymol à des titres décroissants ; les sangsues y sont immergées en même temps et en nombre égal ; on note le temps écoulé entre l'immersion et l'immobilité absolue des vers. Celle-ci doit être surveillée avec soin, pour en déterminer le moment exact. On a pu remarquer en effet que pour les dilutions voisines du titre non toxique, les sangsues résistent plusieurs jours, quoique étant après quelques heures d'immersion incapables de se fixer sur les parois des vases et dans un état d'anesthésie presque complète.

Une première série d'expériences est effectuée avec une solution de thymol, préparée en agitant à chaud un excès de thymol dans de l'eau distillée ; on laisse refroidir, cristalliser, et on filtre pour séparer le thymol non dissous. Cette solution, titrée par la méthode de Messinger et Vortmann, contenait 1 gr. 098 de thymol par litre.

Les vases, d'une contenance de 500 cc. sont remplis le premier avec la solution saturée, les suivants avec des dilutions de cette solution dans l'eau de source.

On obtient ainsi :

Volume de solution saturée employé et ramené à 500 cc.		
—		
500	mort en.........	20′
250	mort en.........	1 h. 30
125	mort en.........	2 h.
60	mort en.........	2 h. 30
40	mort en.........	5 h.
20	mort en.........	8 h.

La toxicité du thymol étant ainsi approximativement établie, l'expérience est reprise avec des dilutions moindres de la solution précédente ; je dois ajouter qu'elle était faiblement sursaturée, car elle laisse déposer quelques cristaux après 24 heures ; titrée à nouveau, elle contient 0 gr. 9763 par litre. On fait parallèlement deux séries d'essais en employant des solutions de *p.* thymol à 1 0/00 et d'*o.* thymol à 0,5 0/00, obtenues en dissolvant un poids connu de ces phénols dans l'eau distillée.

On a pu constater, pour chacune des dilutions, que la mort des sangsues survient en :

Poids de thymol contenu dans 500 cc.	Ortho t.	Thymol nat,	Para t.
—	—	—	—
0 gr. 125	2 h. 30	2 h.	2 h.
0 gr. 080	3 h.	2 h. 20	2 h. 30
0 gr. 040	30 h.	4 h. 30	5 h.
0 gr. 030	70 h.	6 h.	12 h.
0 gr. 020	restée vivante	9 h.	28 h.
0 gr. 015	»	18 h.	52 h.
0 gr. 010	»	32 h.	65 h.
0 gr. 005	»	4 jours	restée vivante
0 gr. 0025	»	restée vivante	»
0 gr. 0012	»	»	»

J'ai cessé l'expérience au bout de 15 jours, pensant qu'après ce temps les chiffres obtenus pouvaient être

considérés comme définitifs, et que d'autre part la mort des sangsues pouvait être attribuée à une cause étrangère au toxique essayé.

On voit donc, d'après le tableau ci-dessus :

1° Les doses toxiques agissent en des temps qui varient peu ou pas suivant l'isomère employé ;

2° A des dilutions plus faibles, l'effet des divers isomères est très inégal et la différence s'accentue rapidement ; l'action est de 2 à 3 fois plus lente pour le parathymol, de 7 à 12 fois pour l'orthothymol ;

3° Si l'on considère la limite où les dilutions de chaque phénol cessent d'être toxiques, et prenant le produit naturel pour unité de toxicité, la valeur du parathymol sera égale à 0,5 et celle de l'isomère ortho à 0,25.

Si l'on admet que les rapports de la toxicité des divers thymols chez l'homme correspondent sensiblement à ceux observés chez les lapins par injection intraveineuse du dérivé sodé, et si d'autre part on peut dans une certaine mesure estimer que l'action sur les parasites intestinaux doit être voisine de celle exercée sur les vers par nos divers thymols, on serait en droit de conclure que le thymol naturel ne saurait être remplacé avec avantage par ses deux nouveaux isomères.

Il faut en effet d'abord éliminer l'orthothymol dont la plus faible toxicité ne compense pas l'activité manifestement moindre qu'on a constatée sur les sangsues.

Quant à l'isomère para, si sa toxicité à l'égard des vers paraît moindre, son pouvoir anesthésiant se rapprocherait beaucoup plus de celui du produit naturel, Or, bien qu'il soit difficile de l'évaluer, cette action anesthésiante est aussi importante, au point de vue thérapeutique, que sa toxicité. Mais, d'autre part, la plus grande solubilité du dérivé para tendrait pour sa part à en faire rejeter l'emploi, puisque les accidents consécutifs à l'ingestion du thymol naturel sont souvent

survenus lorsque la solution de ce dernier avait été facilitée d'une façon quelconque.

Il convient encore d'ajouter que la méthode actuelle de synthèse ne permettrait pas aux nouveaux thymols de lutter concurremment avec le prix de revient minime du produit naturel, et que pour compenser la différence, il aurait fallu en faveur des premiers une supériorité thérapeutique beaucoup plus marquée.

CONCLUSIONS

1re Partie. — *Etude chimique :*

J'ai préparé dans chacune des séries des acides ortho, méta (1), et paracrésotiniques :

L'éther diméthylique de ces acides ;

Les 3 diméthylcrésylylcarbinols et leurs éthers méthyliques ;

Les 3 méthylpseudoallyloxybenzènes, leurs éthers acétiques et méthyliques, leurs dérivés oxyacétiques ;

Les ortho et para isopropylcrésols ou isothymols, leurs éthers méthyliques, et leurs dérivés oxyacétiques.

J'ai étudié l'action de NO^3Ag sur les carbures pseudoallyliques obtenus, qui conduit uniquement à une cétone à chaîne latérale linéaire $Ar\text{-}CH^2\text{-}CO\text{-}CH^3$; et celle de AgOH donnant à la fois naissance d'une part à la même cétone par transposition phénylique, d'autre part à son isomère l'aldéhyde ramifié $Ar\text{-}CH(CH^3)\text{-}CHO$ par déshydratation directe du glycol correspondant.

Enfin, j'ai signalé l'abaissement du point d'ébullition des phénols orthosubstitués et montré que cette ano-

(1) Il faut naturellement en excepter les dérivés de l'éther diméthylique de l'acide métacrésotinique, qui conduisent à la synthèse du thymol, et qui ont fait l'objet d'un mémoire de MM. Béhal et Tiffeneau (*Bull. Soc. Chim.* (4), t. III, p. 730.)

malie doit être attribuée à la présence d'une double liaison voisine du noyau dans ces phénols ortho substitués et j'ai proposé, pour expliquer cette anomalie, une formule oxydique qui peut être susceptible de généralisation.

2e Partie. — *Etude pharmacologique :*

Après avoir rappelé les principaux points de la pharmacologie du thymol naturel, sa toxicité, son pouvoir bactéricide et antiparasitaire, j'ai exposé les expériences comparatives effectuées sur les trois isomères ; ces expériences m'ont permis de constater que :

1° Le thymol naturel est légèrement plus toxique que ses deux isomères para et orthothymol ;

2° Si le parathymol tue le bacille d'Eberth aux mêmes doses que le thymol naturel, le dérivé ortho est deux fois moins actif ;

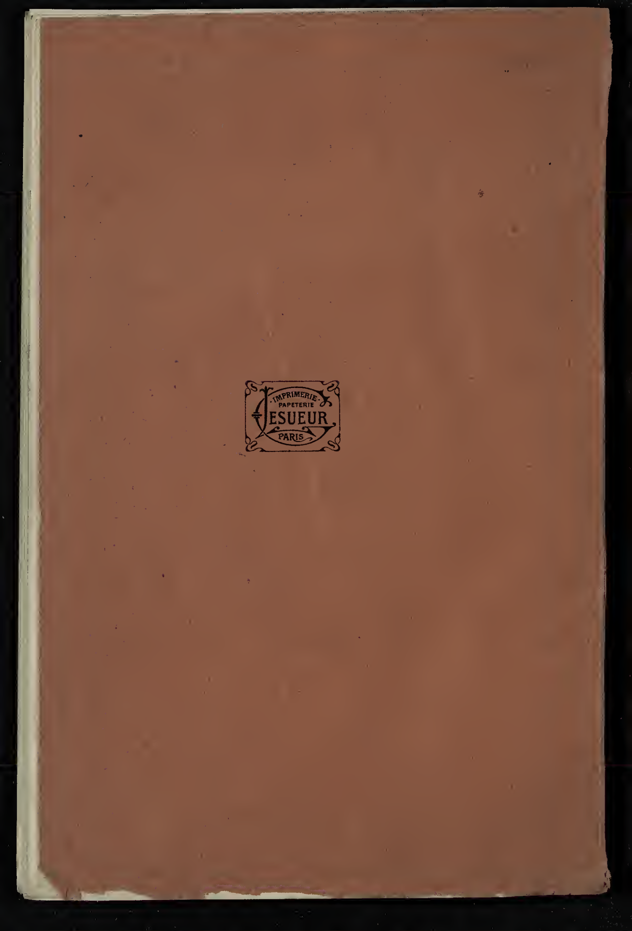
3° L'action sur les vers est moins rapide avec le parathymol qu'avec le produit naturel ; elle est plus faible encore avec l'orthothymol.

La valeur thérapeutique du thymol naturel semble donc vraisemblablement supérieure à celle de ses deux nouveaux isomères, particulièrement dans leur emploi comme antihelminthique.

Vu, bon à imprimer :
Le Président de la Thèse,
A. BÉHAL.

Vu :
Le Directeur de l'École,
L. GUIGNARD.

Vu et permis d'imprimer :
Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris,
L. LIARD.


IMPRIMERIE
PAPETERIE
LESUEUR
PARIS